

79 11
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° 110

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Aurélie GOLDSTEIN

Née à Galatz (Roumanie), le 11 juillet 1900

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE

DE

LA FOLLICULINE

Président : M. J.-L. FAURE, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Aurélié GOLDSTEIN

Née à Galatz (Roumanie), le 11 juillet 1900

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE

DE

LA FOLLICULINE

Président: M. J.-L. FAURE, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

LES PROFESSEURS

MM.

ROUVIÈRE.

Anatomie	CUNÉO.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	ROGER.
Physiologie	STROHL
Physique médicale	DESGREZ.
Chimie médicale	LEMIERRE.
Bactériologie	BRUMPT.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Marcel LABBÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	SICARD.
Pathologie médicale	LECÈNE.
Pathologie chirurgicale	ROUSSY.
Anatomie pathologique	CHAMPY.
Histologie	TIFFENEAU.
Pharmacologie et matière médicale	Maurice VILLARET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	LOEPER.
Thérapeutique	TANON.
Hygiène et médecine préventive	BALTHAZARD.
Médecine légale	MÉNÉTRIÉR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	RATHERY.
Pathologie expérimentale et comparée	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE. Neurologie et psychiatrie.
 AUBERTIN. . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN. . Pathologie médicale
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BROCO. . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHIRAY . . . Pathologie médicale.
 CLERC. . . . Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZEEOT . . Pathologie médicale.
 DUVOIR . . . Médecine légale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FIESSINGER. Pathologie médicale.
 GARNIER . . Pathologie expérimental^e
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.

MM.

JOYEUX . . . Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.
 LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE . Pathologie mentale.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MATHIEU. . . Pathologie chirurgicale
 MERCIER (F.) Pharmacologie.
 METZGER . . Obstétrique.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . . Anatomie.
 PHILIBERT. . Bactériologie.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils. . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie
 VERNE. . . . Histologie.

III.—AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. Pharmacologie.
 GUÉNIOT. Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.

MM.

RETTERER. . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.
 N. Pathologie médicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE . . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY . . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . . Clinique chirurgicale.
LIGNEL-LAVASTINE . . . Clinique médicale.
LE LORIER . . . Clinique obstétricale.

MM.

LERI Clinique médicale.
MOCQUOT . . . Clinique chirurgicale.
PROUST . . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ . . . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Education physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

Témoignage de mon affection filiale.

A MON MARI

*Dont l'affection a été toujours un soutien
précieux dans ma vie médicale.*

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN LOUIS FAURE

Professeur de Clinique Gynécologique
Commandeur de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand honneur d'avoir
voulu présider notre thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DOUAY

*Qui a bien voulu nous aider de ses
précieux conseils.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. WIDAL (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LENORMAND, chirurgien
des hôpitaux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR SÉBILEAU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGUEU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU.

MONSIEUR LE DOCTEUR LEVANT, accoucheur des hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR MILLIAN, médecin des hôpitaux.

AVANT-PROPOS

Nous étant particulièrement intéressée aux troubles menstruels de la femme et ayant depuis deux ans traité divers cas atteints de ces troubles par l'extrait folliculaire, il nous a semblé intéressant d'exposer dans ce modeste travail, le résultat de notre expérience et de nos observations.

De nombreux travaux ont paru sur cette question, la plupart ont été décrits ou résumés dans les études de Brouha et de Simonnet, dans la thèse récente de Halpérine (1928) ; cependant depuis ont paru diverses communications qui complètent ces recherches ; notre but est de présenter les acquisitions nouvelles effectuées dans ce domaine.

Nous diviserons notre travail en deux parties principales : un *aperçu physiologique* des effets de l'extrait folliculaire et une *partie clinique*, comprenant les *indications* et les *contre-indications* de cette thérapeutique.

Il nous a semblé utile de rassembler toutes les observations publiées ou inédites que nous avons pu nous procurer dans la littérature médicale ou dans les services hospitaliers, de manière que le lecteur pût, en les lisant, recevoir une impression générale et que leur

exposé lui permette de se faire une opinion de l'action thérapeutique de la folliculine.

La bibliographie qui complète ce travail se rapporte surtout aux travaux récents ; nous renvoyons pour la bibliographie complète à l'étude très consciencieuse de Simonnet (1927) de Brouha (1926-1927-1928) et à la thèse de Halpérine (1928).

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE

DE

LA FOLLICULINE

CHAPITRE PREMIER

APERÇU PHYSIOLOGIQUE SUR LA FOLLICULINE

La *folliculine* représente le principe actif hormonal de la sécrétion interne de l'ovaire dont le siège se trouve dans le follicule de de Graaf en maturation.

Cette substance active produite par les follicules mûrs souvent appelée par les Américains d' « hormone sexuelle femelle » d' « hormone folliculaire » ou d'œstrine, fut nommée par Courier, puis Zondek de « folliculine » terme plus judicieux exprimant bien sa relation avec la maturité du follicule et de l'ovule.

Quoiqu'ignorant encore à l'heure actuelle exactement sa composition chimique, nous savons que c'est un composé ternaire (C. H. O.) non apparenté au cholestérol. Elle est soluble dans l'eau et dans les solvants deslipoides, insaponifiable, oxydable et thermostable. Frank, Bonham et Gustavson ont montré que la folliculine, obtenue du liquide folliculaire, du corps jaune

ou du placenta est dépourvue d'azote, de phosphore et de cholestérine.

Frank en 1917, utilisant du liquide folliculaire frais obtint chez le lapin une augmentation de volume de l'utérus ; Allen et Doisy (1924) démontrent à leur tour en utilisant des extraits lipoidiques de liquide folliculaire à des souris et des rats castrés, que ces extraits provoquent une augmentation considérables des organes sexuels, et permettent de reproduire les phénomènes physiologiques du cycle œstral.

A) Effets sur le cycle sexuel.

Rappelons qu'on appelle « cycle sexuel » ou « cycle œstral » (Heape) l'ensemble des phénomènes rythmiques, qui accompagnent normalement l'ovulation chez la femelle des mammifères. Ces manifestations cycliques commençant à la puberté sont interrompues pendant la gestation et une partie de la lactation. Elles se manifestent dans toute l'étendue du tractus génital et s'éteignent à la ménopause.

On divise ce cycle en plusieurs périodes :

Le *præstrus* ou phase préparatoire aux chaleurs, les organes génitaux sont hypertrophiés et congestionnés.

L'*æstrus*, période des chaleurs.

Le *diæstrus* ou *interæstrus*, période de repos, intercalée entre deux cycles œstraux de la même saison sexuelle ; l'*anæstrus* quand le repos sexuel est très long.

On peut distinguer en outre le *postœstrus* ou *phase lutéinique* quand le corps jaune se constitue (1).

Allen et Doisy ont établi un test biologique utilisant le rat femelle castré, pour déterminer la présence de l'hormone sexuelle.

Cette épreuve consiste à injecter de l'hormone sexuelle et à étudier des frottis vaginaux, colorés par une solution de thionine à 1 %, 24 heures, 48 heures et 60 heures après l'injection et à noter les caractères des cellules. Stockard et Papanicolaou avaient déjà constaté la modification des sécrétions vaginales au cours du cycle sexuel. Un frottis positif, indiquant la présence de l'hormone sexuelle, est constitué typiquement par des cellules kératinisées non nucléées et un aspect correspondant à celui que l'on note au cours de l'œstrus normal chez le rat.

Frank et Goldberger ont proposé d'établir une échelle de graduation allant de 0 à 4, suivant la constatation des frottis vaginaux.

0 = négatif ; présence de leucocytes et de quelques cellules épithéliales nucléées.

1 = négatif ; prédominance des leucocytes.

2 = négatif $\pm$; un nombre modéré de leucocytes, beaucoup de cellules épithéliales nucléées.

3 = faiblement positif ; pas de leucocytes, cellules épithéliales nucléées.

1. La durée du cycle et le nombre des cycles peuvent varier suivant les diverses espèces de mammifères. Chez le rat, par exemple, la durée est de 4-5 jours (Long et Evans) ; chez le cobaye 15 à 20 jours.

4 = fortement positif ; pas de leucocytes, surtout des grosses cellules épithéliales, kératinisées non nucléées.

Cette échelle, qui semble pouvoir donner des résultats pratiques, a été établie encore trop récemment et seuls leurs Auteurs s'en sont servi jusqu'à présent.

De nombreux auteurs ont étudié l'action de la folliculine sur le cycle sexuel des animaux de laboratoire ; nous résumons rapidement les principaux résultats :

Femelles impubères. — L'injection de liquide folliculaire chez le rat, la souris, le cobaye, la lapine impubères détermine dans les 3-4 jours qui suivent l'apparition des signes d'un cycle œstral.

Si la femelle est encore éloignée de sa période de puberté et qu'on ne renouvelle pas l'injection, le repos sexuel se manifeste jusqu'au moment de la puberté naturelle.

L'utérus devient plus gros, chez la souris impubère le poids de l'utérus s'accroît de 4,1 par rapport au poids antérieur. Il présente un plus grand développement et sa cavité se trouve distendue. Chez d'autres, on voit une hypertrophie des couches musculaires et une activité de l'épithélium utérin.

D'après Simonnet une seule injection de 0 cm. 5 (correspondant à 2 unités-rat) d'extrait folliculaire provoque des effets au niveau de la muqueuse utérine 36 heures après l'injection. Aspect sécrétoire puis retour progressif à la normale.

L'hypertrophie de la musculature utérine se produit également sous l'effet de l'injection du liquide folliculaire.

D'après Truffi, l'effet de l'injection du liquide folliculaire provoque dans l'ovaire de la femelle impubère une évolution rapide des follicules primordiaux ; accélération et augmentation des phénomènes de maturation et d'atrésie. Enfin on note également un développement des mamelles.

Femelles adultes normales. — On observe particulièrement chez le *rat* une hyperémie marquée des organes génitaux externes et internes, l'apparition des phénomènes du rut et le développement macroscopique considérable de l'utérus et du vagin. Chez le *cobaye*, par contre, les injections de liquide folliculaire ont un effet très léger sur l'utérus : hyperémie, léger œdème local et un certain degré d'hémorragie de la muqueuse. Reiss, chez la *lapine*, observe après l'injection de l'hormone un relèvement du taux de la cholestérine du sang en même temps qu'un rut prolongé.

Femelles en gestation. — L'œstrus artificiellement produit chez la femelle au début de la gestation par l'injection de l'hormone folliculaire, provoque la résorption du fœtus ou l'avortement par hémorragie inter-utéro-placentaire. Par contre les injections de folliculine même massives faites à la fin de la gestation restent sans effet sur cette dernière.

Vignes a observé des faits analogues dans des cas cliniques ; avortement chez des femmes ignorant leur grossesse et soumises au traitement opothérapique.

Femelles en lactation. — L'injection chez ces dernières provoque dans les 48 heures l'apparition d'un cycle œstral. Chez le *cobaye* et l'*opossum*, divers auteurs

ont observé un développement considérable de la glande mammaire avec sécrétion.

Femelles castrées. — Allen et Doisy, les premiers en injectant de l'hormone folliculaire ont provoqué un œstrus chez des rats ovariectomisés. Une seconde injection peut ramener le même cycle œstral par des doses appropriées ; en ayant soin de laisser les femelles revenir à l'état de repos on peut obtenir une succession de cycles complets analogues à ceux qu'on observe chez une femelle adulte normale. Chez ces animaux il est possible d'obtenir par des injections régulières de folliculine un état de rut prolongé et en outre l'arrêt de l'atrophie utérine.

Dans les cas de castration par des régimes alimentaires, dans la sous-alimentation, ces injections retardent l'état hypotypique des ovaires en diminuant l'intensité de ces processus, favorisant un meilleur développement des follicules, comparé à celui des animaux de contrôle.

Femelles ménopausiques. — L'injection de folliculine 2-5 mois après la ménopause fait réapparaître le cycle œstral (Steinlen, Heinlen et Wiesner) avec régénération du tissu utéro-vaginal.

b) Effet spécifique de l'hormone sur les divers segments du tractus génital (vagin, col et corps de l'utérus).

Loeb a recherché l'action de l'hormone sur les divers segments du tractus génital de la femelle aux divers stades du cycle sexuel.

Il constata qu'il y a une réactivité graduée du tissu à l'effet stimulant de l'hormone dans un sens remontant du vagin à l'utérus.

L'intensité graduée de la prolifération ainsi établie correspond aux graduations de la structure du tissu.

D'après Loeb ceci est dû à une graduation de la faculté de la réaction des tissus aux hormones aussi bien qu'à l'aptitude graduée des cellules voisines à se combiner avec certaines hormones.

En association avec l'intensité de la prolifération de l'épithélium, on constate une vitesse et une intensité graduées de la transformation en kératine des couches épithéliales supérieures qui sont les plus éloignées de la source d'oxygène et d'autres substances nutritives. Le processus donne lieu à la production de couches de kératine et à un détachement précoce de ces couches dans la région correspondant à l'énergie proliférative la plus grande; il se produit une hyanilisation des cellules isolées dans la région correspondant à une activité de croissance diminuée.

c) Effet de la folliculine sur la contraction utérine.

On a également étudié l'influence de l'injection de la folliculine sur la valeur fonctionnelle de l'utérus qui prend un rythme analogue à celui observé pendant l'œstrus, que la femelle soit castrée ou non. « C'est du liquide folliculaire que relèvent les variations cycliques de la contractilité, de la conductibilité et de l'excitabi-

lité du muscle utérin » (Brouha, Simonnet, Flesch M.).

In vitro, le liquide folliculaire est susceptible de conférer à un utérus prélevé au moment du repos œstral, la valeur fonctionnelle d'un utérus prélevé pendant la période œstrale.

« Le liquide folliculaire est également capable de donner à un utérus amené au repos par le lavage, un rythme et une puissance de contraction analogues à ceux de l'œstrus. »

d) Effets de la folliculine sur la glycémie.

Des recherches expérimentales de Rathery et de ses collaborateurs ont démontré que la folliculine agit non seulement sur le cycle menstruel de la femelle mais également sur la contenance du sucre du sang. Ces auteurs ont effectué des expériences sur 14 chiens avec la folliculine, sur la glycémie à jeun et sur l'hyperglycémie provoquée par l'ingestion de glucose.

Ils ont constaté que la folliculine a une action sur la glycémie. L'hyperglycémie provoquée a été atténuée par la folliculine chez le chien et exagérée chez la chienne, surtout dans son amplitude ou sa durée.

La tendance hyperglycémiant de la folliculine se retrouve dans son effet sur la glycémie à jeun, et peut aboutir à des hyperglycémies importantes et prolongées, mais les effets sont sujets à des variations individuelles incontestables.

Chez la chienne la folliculine et l'insuline ont des effets antagonistes sur la glycémie.

La folliculine freine l'action de l'insuline chez l'animal normal, mâle ou femelle ; elle retarde sans la supprimer le plus souvent, l'hyperglycémie tardive due à l'insuline ; elle empêche, d'autre part, l'insuline de réduire dans ses proportions habituelles la poussée initiale hyperglycémiant due à l'ingestion de glucose.

Reprenant ces expériences sur des chiennes *dépancréatisées*, ces auteurs observent qu'après l'injection de la folliculine dans la majorité des cas l'hyperglycémie est plus importante, plus ample, plus prolongée que chez la chienne normale. Chez le même animal, l'action de la folliculine n'est pas la même avant et après la *pancréatectomie*. Celle-ci inverse le type de la réaction glycémique à la folliculine. L'insuline n'est donc pas nécessaire à l'action propre de la folliculine sur la glycémie, mais elle intervient pour en déterminer le type. Les deux courbes d'action maxima de la teneur du sang en folliculine subissent une évolution identique, il s'ensuit que l'activité de l'insuline dépend de la teneur du sang en hormone ovarienne. On admet que la menstruation s'accompagne d'un état d'hypervagotomie avec hyperglycémie et que le corps jaune excite le sympathique.

Etudiant les effets de la folliculine dans l'*ovariectomie*, sur l'hyperglycémie provoquée, Rathery et ses collaborateurs constatent des modifications sensibles ; l'introduction de la folliculine sollicite plus vivement la sécrétion secondaire d'insuline.

L'adjonction de la folliculine à l'injection d'insuline exagère très nettement l'action hypoglycémiant de

l'insuline, chez la chienne ovariectomisée contrairement à ce qui se passe chez la chienne normale.

Par contre, chez les chiens qui réagissent fortement à l'injection d'insuline, l'adjonction de folliculine freine l'action de celle-ci.

Ces auteurs concluent qu'il existerait un certain équilibre dans l'organisme entre les deux hormones en ce qui concerne la régulation glycémique. Deux observations cliniques que nous rapportons plus loin semblent expliquer les variabilités du mode d'action de la folliculine chez les femmes diabétiques.

D'après l'aperçu des propriétés physiologiques de la folliculine que nous venons d'exposer, on peut conclure que :

1° L'hormone folliculaire ou folliculine est le principe actif de la sécrétion interne de l'ovaire ;

2° Injectée à une femelle normale, elle provoque une exagération et un prolongement de la période œtrale ; l'apparition du rut chez les femelles à l'état de repos ;

3° Chez la femelle impubère elle favorise l'apparition d'une puberté précoce et le développement du tractus génital ;

4° Injectée à une femelle castrée ou ménopausique elle donne lieu à un état physiologique analogue à celui d'une femelle adulte ;

5° D'après diverses expériences effectuées sur les chiennes, il semble qu'il existerait un certain équilibre entre l'insuline et la folliculine en ce qui concerne la régulation glycémique.

CHAPITRE II

RÉPARTITION DE LA FOLLICULINE DANS L'ORGANISME

a) Sang.

D'après les recherches et les examens de Frank et Goldberger, de Fels, chez les femmes présentant un cycle menstruel normal, l'hormone sexuelle s'accumule de plus en plus dans le sang circulant jusqu'au moment où s'établit la menstruation ; à ce moment elle apparaît dans le sang menstruel.

Alors que ces auteurs observent la disparition de l'hormone avec le début de la menstruation, Hirsch (1) constate seulement une très considérable diminution. Se basant sur l'étude de 73 examens de sang de femmes aux divers stades du cycle menstruel Hirsch note l'apparition de l'hormone vers le milieu du cycle menstruel. La concentration de l'hormone augmente jusqu'au début de l'écoulement, puis elle tombe rapidement pour être à peine perceptible le jour suivant. La courbe de croissance du taux de l'hormone correspond à la courbe de croissance de l'endométrium. On observe une similitude entre le développement du corps jaune et l'augmentation de la concentration de l'hormone du sang en

circulation des femmes non gravides. Dans la *grossesse* l'hormone folliculaire augmente depuis le début jusqu'à la fin de la grossesse ; pour Hirsch elle apparaît à partir de la 6^e semaine, puis sa concentration ne fait qu'augmenter jusqu'au début du travail ; pour Smith (M.), l'augmentation s'exerce le plus activement du 1^{er} au 6^e mois, pour atteindre son maximum quelques jours avant le début de l'accouchement et se maintenir en plateau pendant l'accouchement (pour Frank et Goldberger de la 12^e à la 14^e semaine de la gestation).

La concentration de l'hormone folliculaire au cours de l'accouchement dans le sang maternel comme dans le sang du cordon ombilical est équivalente.

Aussitôt après l'accouchement la concentration de l'hormone diminue avec une grande rapidité. Trois jours après l'accouchement le sang circulant se montre négatif à l'épreuve de l'hormone. Dans les lochies on retrouve l'hormone pendant 27 heures. En outre on constate l'hormone folliculaire dans l'urine avant et après l'accouchement. Dohrn et Faure ont constaté de plus que l'hormone est également éliminé par les fèces en très grande quantité. Ces faits prouveraient que l'élimination de l'hormone ne se produirait pas seulement par la voie rénale au cours de la grossesse mais aussi par le tube digestif.

Ce dernier fait est à noter, car il prouverait l'absorption buccale et rectale de l'hormone, alors que certains auteurs comme Oslund, nient une action de l'hormone introduite par ces voies. Suivant Dohrn et Faure la dose applicable par la voie buccale doit être le double pour

obtenir les mêmes effets que par les voies sous-cutanées. Selon Haiman (J. H.) il faudrait 60 fois plus d'hormone par la voie buccale que par la voie sous-cutanée.

b) Présence de l'hormone dans le placenta.

La concentration de l'hormone folliculaire dans le placenta est à peu près double de celle du sang. Frank et ses collaborateurs, Hirsch admettent que dans les derniers mois de la grossesse le placenta jouerait un rôle important dans la production de l'hormone.

Firestone a employé l'hormone du placenta humain avec succès dans les cas d'insuffisance ovarienne.

Pour Frank le placenta serait un organe qui complète la fonction ovarienne hormonique et favorise la continuation de la gravidité quand, pour une raison quelconque, l'ovaire se trouve fonctionnellement exclu. Le placenta posséderait une fonction endocrinienne indubitable et Frank a appelé l'ensemble « Follicule, corps jaune et placenta » la glande de gestation.

Herrmann démontre l'existence de l'hormone dans le placenta.

Ces faits furent confirmés par Aschner, Allen et Doisy, Frank et Gustavson et d'autres auteurs encore. Deux théories ont été proposées pour expliquer la présence de folliculine dans le placenta :

1° L'hormone est excrétée par le placenta :

2° Le placenta extrait l'hormone du sang.

Cette dernière théorie est la plus vraisemblable.

Frank, Bonham et Gustavson ont montré que l'hormone sexuelle femelle, qu'elle fut obtenue du liquide folliculaire (follicules de de Graaf) du corps jaune ou du placenta, ne contient pas d'azote, de phosphore ni de cholestérine et ne donne pas la réaction du cholestérol. De quelque source qu'elle dérive, elle présente les mêmes propriétés chimiques et la même composition et donne une réaction similaire sur le degré de contraction de l'utérus isolé du rat castré, ensemble de faits confirmés par E. Doisy.

Emploi d'hormone préparée à partie du placenta. — Fireston a employé une solution colloïdale de l'extrait placentaire humain contenant de l'hormone ovarienne appelée Estrogène. Cette hormone est utilisable par les voies sous-cutanées et non par la voie intraveineuse.

Un œstrus typique est produit chez les rats ovariectomisés par les injections sous-cutanées de ce liquide. D'après cet auteur il a les mêmes indications que le liquide extrait des follicules de de Graaf. Un centimètre cube de l'extrait placentaire correspond à 5-10 cmc. du liquide folliculaire de de Graaf frais.

D'après les recherches physiologiques on administrera des doses de 1-2 cmc. de l'extrait placentaire pendant 6-8 jours au cours de la période prémenstruelle.

Nous verrons plus loin que l'emploi de la folliculine extrait du placenta donne en clinique également des résultats analogues à ceux que l'on obtient avec des produits préparés à partie du liquide folliculaire.

CHAPITRE III

EMPLOI DE LA FOLLICULE EN CLINIQUE

INDICATIONS DE LA FOLLICULINE

Les principales indications thérapeutiques de la folliculine sont les états cliniques suivants :

- 1° Ménopause artificielle ;
- 2° Ménopause naturelle ;
- 3° Aménorrhées ;
- 4° Sclérose utérine ;
- 5° Migraines menstruelles ;
- 6° Troubles nerveux d'origine menstruelle ;
- 7° Dysménorrhées ;
- 8° Stérilité.

Dans le chapitre suivant nous résumons deux nouvelles indications de la folliculine (diabète, sclérodermie).

Notons dès maintenant que la technique que nous avons employée pour les malades de nos observations consistait dans la plupart des cas à leur injecter par la voie sous-cutanée une solution huileuse de folliculine, en six ou huit fois représentant au total 60 à 80 unités-rat, au cours des dix à quinze jours précédant la date pré-

sumée des règles et à renouveler la série dans les mois suivants.

Rappelons que chaque ampoule employée par nous comportait 10 unités-rat.

D'après la définition d'Allen et Doisy, l'unité-rat est la quantité minima de folliculine qui est capable de produire un œstrus chez un rat ovariectomisé de 140 grammes environ.

Remarquons que la *toxicité* de la folliculine est très faible puisqu'on peut injecter à une femme 130 fois 10 unités-rat sans provoquer un accident toxique (Rathery).

1. — Ménopause artificielle.

OBSERVATION I (Brouha et Simonnet). — O.... 26 ans. Hystérectomie subtotale en juillet 1925, suivie de la cessation complète de tout phénomène sexuel.

Depuis son opération la malade souffre de céphalée intense, douleurs lombaires et abdominales, palpitations cardiaques, bouffées de chaleur, somnolence, fatigue générale. Elle est fréquemment obligée d'interrompre son travail.

En octobre 1926, la malade reçoit une série de dix injections, une injection de 10 unités tous les deux jours. L'état général s'améliore progressivement. La fatigue diminue, disparition totale des bouffées de chaleur et de la céphalée, bon appétit et plus grande aptitude au travail. Même série en novembre. En décembre et janvier pas de traitement.

La malade revient consulter à la fin de janvier 1929. Les symptômes de castration ont réapparu. L'état général est de nouveau déficient. Une série de dix injections détermine une amélioration nette.

Depuis lors, la malade reçoit régulièrement 60 unités par mois, à raison de 10 unités tous les deux-trois jours au cours de la première moitié du mois. Etat tout à fait normal.

OBSERVATION II (Brouha et Simonnet). — G..., 22 ans. Hystérectomie totale en 1926 pour fibrome et grossesse extra-utérine, suivie de la cessation complète de tout phénomène sexuel. Depuis son opération, la malade souffre d'insomnies, nervosité exagérée, fatigue générale, bouffées de chaleur très fréquentes.

On commence le traitement à raison de 30 unités par semaine en trois injections,

Après administration de 90 unités, l'état de la malade s'est nettement amélioré. Le sommeil est revenu, disparition complète des bouffées de chaleur, la malade se sent beaucoup plus calme et travaille aisément. Le traitement est poursuivi régulièrement à raison de 60 à 80 unités. Bon état général.

OBSERVATION III (Brouha et Simonnet). — B..., 31 ans. Ovariectomie double à l'âge de 24 ans, suivie d'une greffe ovarienne intramammaire qui a maintenu la menstruation normale pendant deux ans. Puis résorption du greffon et aménorrhée totale. Depuis ce moment, l'état général s'est fortement altéré. Nervosité exagérée, insomnies tenaces, sensations d'étouffement et bouffées de chaleur qui forcent la malade à interrompre son travail.

L'examen gynécologique, pratiqué le 15 janvier 1927, révèle un utérus tout petit, dur, peu mobile. Le traitement débute par une série d'injections quotidiennes de 10 unités. Après 30 injections, l'état général s'est nettement amélioré. Disparition complète des bouffées de chaleur, sommeil calme, diminution de la nervosité et de la fatigue; l'appétit rede-

vient normal. Après un arrêt de huit jours, reprise des injections quotidiennes pendant vingt jours. A la fin de cette nouvelle série, le résultat obtenu se maintient. Nouveau repos de huit jours et nouvelle série. Au cours de cette série, la malade accuse une sensation de pesanteur dans le bas-ventre, symptômes subjectifs, analogues à ceux qui précédaient l'apparition de la menstruation, picotements et sensation de turgescence des seins qui ont nettement augmenté de volume. L'examen gynécologique montre que l'utérus a perdu sa consistance ligneuse du début et qu'il est légèrement hypertrophié. Le traitement est poursuivi de la même manière pendant les deux mois suivants, avec, à la fin de chaque série, l'apparition des mêmes symptômes subjectifs et de turgescence mammaire.

Au mois de juillet 1927, après dix injections, la turgescence mammaire et les symptômes de pesanteur abdominale réapparaissent. Le traitement est interrompu après la quinzième injection, parce que la malade présente un écoulement utérin sanguinolent qui dure vingt-quatre heures et qui rappelle les menstruations obtenues après l'opération lorsque la greffe exerçait encore son influence. A la fin de cet écoulement, on ne constate pas de modifications appréciables du volume utérin depuis l'examen pratiqué en avril. Traitement interrompu de juillet à octobre. Etat actuel de la malade : retour des bouffées de chaleur, de l'insomnie, état général déficient.

Dans les cas que nous rapportons, nous voyons nettement l'amélioration des troubles subjectifs dans les deux cas d'hystérectomie, disparition des bouffées de chaleur, des palpitations, de la fatigue générale, de la somnolence, de la céphalée intense, des douleurs lombaires et abdominales.

Dans le 3^e cas que nous rapportons, d'une ovariectomie double, la malade a réagi à la folliculine par l'apparition des règles de courte durée (24 heures). Avec la cessation du traitement pendant 3 mois l'état général est redevenu déficient et les troubles subjectifs antérieurs ont réapparu.

2. — Ménopause naturelle.

OBSERVATION IV (Brouha et Simonnet). — F..., 47 ans. Sans profession. A toujours été réglée abondamment et régulièrement. Au moment de l'examen, retard de quarante-quatre jours. Bouffées de chaleur, étouffements, nervosité. L'utérus est assez gros, dur, aucun signe de grossesse. Deux injections de folliculine à trois jours d'intervalle. Retour des règles qui durent huit jours, abondantes, indolores et disparition complète des troubles généraux.

OBSERVATION V (Brouha et Simonnet). — G..., 45 ans. Sans profession, II-pare. Toujours bien réglée, durée 7 jours. Depuis quatre mois arrêt total des règles s'accompagnant des troubles habituels de la ménopause. Après cinq injections, à raison d'une tous les trois jours, retour des règles, qui comme d'habitude durent sept jours, et disparition des troubles généraux.

En octobre, après une seule injection, apparition des règles habituelles avec onze jours d'avance. Etat général excellent.

Ménopause précoce.

OBSERVATION VI (Brouha et Simonnet). — F..., 38 ans, sans profession, I-pare. Accouchement normal. Retour de cou-

ches normal, puis diminution progressive de l'intensité de l'écoulement menstruel. Aménorrhée totale depuis le 10 septembre 1926. Reçoit du 1^{er} au 12 février sept injections de 1 cmc. d'hormovarine Byla (10 unités par cmc.). Les règles surviennent le 13 février, normales, et depuis lors réapparaissent spontanément, à intervalles réguliers.

Dans la ménopause naturelle que nous rapportons, nous notons également l'action heureuse de la folliculine, non seulement sur les phénomènes subjectifs, mais également sur le retour des règles qui reviennent.

Cependant il faut noter que les résultats ne semblent pas toujours aussi constants ; ainsi Pratt et Allen furent moins heureux dans leur cas ; après une série de 5 injections quotidiennes de 0,5 unité-rat ils n'ont pas constaté la réapparition des règles. Il nous semble personnellement que les doses employées par ces auteurs, trop faibles, expliquent ces échecs.

3. — Aménorrhée.

OBSERVATION VII (Brouha et Simonnet). — G..., 30 ans. Sans profession. Aucun antécédent pathologique Première menstruation à 11 ans 1/2. Règles régulières assez abondantes durant quatre jours. En 1922, accouchement normal.

Les règles se produisent pendant la période d'allaitement, mais leur intensité diminue progressivement depuis cette époque jusqu'en février 1926 où elles disparaissaient presque complètement. Examen gynécologique révèle un utérus petit, dur, d'allure infantile. Pas de lésions annexielles. Fatigue générale et nervosité exagérée. On prescrit injections journa-

lières chaudes et traitement opothérapique ovarien *per os*.
En mars, quelques gouttes de sang, en avril, rien.

Du 20 au 27 avril, 6 injections de folliculine.

Le 28, apparition des règles. Durée trois jours, abondantes, indolores.

Le 17 mai, état général très amélioré. La malade n'a ressenti aucun trouble depuis sa dernière menstruation.

Six injections de folliculine du 17 au 22. Règles apparaissent le 25. Mêmes caractères qu'en avril.

En juin, apparition spontanée de la menstruation, indolore, abondante, durée totale de trois jours.

Etat général satisfaisant. Depuis cette époque la menstruation a gardé son rythme spontané.

OBSERVATION VIII (Brouha et Simonnet). — X..., 25 ans. Sans profession. Première menstruation à 12 ans. Règles régulières. Depuis son mariage, il y a cinq ans, retards fréquents. Accouchement prématuré, il y a deux ans, suivi d'un arrêt de la menstruation pendant cinq mois. Massages électriques de l'utérus font apparaître règles peu abondantes, puis nouvel arrêt de trois mois. Traitement opothérapique ramène des règles en mars 1926.

En avril et en mai, rien. Examen gynécologique montre utérus petit et dur.

Dix injections de folliculine font réapparaître règles normales en juin.

OBSERVATION IX (Brouha et Simonnet). — D..., 18 ans 1/2. Employée. Première menstruation à 16 ans, rythme toujours irrégulier. Accouchement en octobre 1925. Réapparition des règles le 3 février 1926. Depuis plus rien.

Examen gynécologique le 18 septembre ne révèle rien

d'anormal. Après 8 injections, retour des règles qui durent du 3 au 8 octobre, abondantes, indolores.

OBSERVATION X (Brouha et Simonnet). — C..., 22 ans. Sans profession. Antécédents névropathiques, peut-être Z paternelle.

Première menstruation à 12 ans. Normale. Depuis l'âge de 18 ans, symptômes de démence précoce. Depuis deux ans, aménorrhée. Traitement par opothérapie ovarienne n'a donné que deux écoulements sanguins légers.

En juillet 1926, 3 injections de folliculine en 6 jours, font apparaître règles normales et abondantes.

OBSERVATION XI (Brouha et Simonnet). — R..., 21 ans. Employée. Première menstruation à 15 ans 1/2. Normale. En 1923, sans causes appréciables, arrêt de règles pendant quatre mois, puis menstruation irrégulière, peu abondante et brève. Depuis juin 1924, plus rien. Traitement opothérapique ovarien, thyroïdien et surrénalien n'ont donné aucun résultat. Etat général déficient : fatigue rapide, fourmillements et douleurs dans les membres inférieurs, céphalées fréquentes, somnolence. A l'examen, pratiqué par toucher rectal, l'utérus paraît petit, les annexes normales.

Traitement par la folliculine commencé en juin 1926, interrompu pendant les mois d'août et septembre, n'a pas ramené l'écoulement menstruel mais a fait disparaître tous les troubles dont souffrait la malade. Bon état général. Le traitement continue.

OBSERVATION XII (Brouha et Simonnet). — L..., 24 ans, employée. I-pare. Accouchement normal en 1923. Retour de couches après trois mois, suivi de trois périodes menstruelles normales, puis aménorrhée totale.

Reçoit du 28 octobre au 9 novembre 1926 neuf injections

d'hormovarine de 10 unités chacune. Les règles apparaissent le 10, normales et la menstruation a continué à se manifester régulièrement.

OBSERVATION XIII (Brouha et Simonnet). — C..., 25 ans. Employée. I-pare. Accouchement normal en août 1926. Depuis ce moment, aménorrhée totale. Reçoit du 30 avril au 30 mai 1927 dix injections de 10 unités. Réglée le 4 juin, normalement, et depuis lors, règles régulières.

OBSERVATION XIV (Brouha et Simonnet). — C. M..., 24 ans, sans profession. I-pare. Accouchement normal en décembre 1926. Depuis lors, aménorrhée totale. Reçoit du 30 avril au 28 mai 1927, 16 injections de 10 unités.

Réglée huit jours. En juin ne reçoit pas d'hormovarine. Aucune hémorragie. En juillet, après six injections de 10 unités, réglée deux jours. La malade n'a pas été revue depuis ce moment.

OBSERVATION XV (Brouha et Simonnet). — H..., 28 ans, sans profession. II-pare. Accouchement normal en 1925. Reprise des menstruations jusqu'en août 1926, puis aménorrhée totale. Reçoit du 27 novembre au 4 décembre 1926 sept injections de 10 unités d'hormovarine. Les règles surviennent le 6 et durent cinq jours. En janvier 1927, les règles se produisent après deux injections et durent cinq jours également. En février, deux injections de 10 unités. Les règles durent quatre jours. En mars on suspend le traitement. Pas de règles. En avril, rien. Utérus petit, simple, pas de grossesse. Le 30 avril, reprise d'une série d'injections de 10 unités à raison d'une tous les deux jours. Les règles apparaissent le 15 mai après six injections.

En juin réglée spontanément. Suppression du traitement

pendant juillet, août et septembre. Durant cette période, aménorrhée totale, utérus petit, pas de grossesse.

OBSERVATION XVI (Brouha et Simonnet). — V., 22 ans 1/2, réglée normalement jusqu'en 1922, durée cinquante-six jours. De 1922 à 1924, règles irrégulières, avec retards atteignant parfois quatre mois. Durée deux ou trois jours, pas de douleur. Bon état général.

La malade a été réglée en avril, juillet et octobre 1926 chaque fois pendant un jour environ. Les règles apparaissent le 4 novembre et se terminent le 5 dans l'après-midi. Vingt-quatre heures après la fin de l'écoulement, la malade reçoit en une fois 20 unités.

Elle recommence à perdre pendant la nuit et ce nouvel écoulement dure cinq jours. Les règles suivantes se sont installées le 7 décembre après six injections d'hormovarine à 10 unités. Elles ont été indolores et ont duré deux jours et demi.

OBSERVATION XVII (Brouha et Simonnet). — M., 16 ans 1/2. Réglée normalement depuis l'âge de 12 ans jusqu'en 1923. Puis période d'aménorrhée de cinq mois, suivie d'une reprise irrégulière des règles. En août 1926, sept jours d'avance ; en septembre, quatre jours d'avance ; en octobre, neuf jours d'avance. Durée un jour, peu abondantes. En novembre, date normale, durent quelques heures, insignifiantes. En décembre les règles reviennent le 8, soit après un intervalle de vingt-neuf jours, durent un jour peu abondantes. Le 9, injection de 10 unités d'hormovarine. L'écoulement reprend dans l'après-midi, abondant, non douloureux et persiste jusqu'au lendemain soir. Après une série de cinq injections, les règles réapparaissent le 4 janvier 1927, indolores, durée deux jours et demi. Vingt-quatre heures après la fin de l'écoulement, on

injecte 10 unités. L'écoulement reprend dans la nuit et persiste pendant deux jours. Le traitement a été continué et les règles suivantes se sont produites le 30 janvier, trois jours ; le 26 février, quatre jours ; le 20 mars, trois jours ; le 14 avril, quatre jours. Depuis lors, règles régulières. Cette malade a vu disparaître les bouffées de chaleur dont elle souffrait et son poids, qui avait augmenté fortement dans les derniers temps avant le traitement, s'est stabilisé depuis décembre 1926.

OBSERVATION XVIII (Hirst). — S. B., 14 ans, a souffert d'asthme « allergique » depuis cinq ans. La menstruation a débuté à 10 ans, une seule période menstruelle, depuis elle n'a eu que de la leucorrhée périodique et des seins sensibles, associés à une exagération de son asthme.

Hormone folliculaire : sept injections, 175 unités-rat en 21 jours. Pas de modification.

OBSERVATION XIX (Hirst) (*Hyperménorrhée*). — E. J. S., 34 ans, mariée depuis 9 mois, aucune conception.

Périodes menstruelles : « Se sont montrées seulement quatre fois au cours des seize derniers mois, depuis l'application pendant 24 heures par la voie intra-utérine du radium (dosage inconnu) pour métrorragie.

L'examen révèle une hyperinvolution extrême, l'utérus ne mesurant que 3 cm. 5 de profondeur.

Hormone folliculaire : 18 injections, un total de 450 unités rat, en association avec une excitation utérine électrique, donnant lieu à des périodes menstruelles régulières d'une durée de trois jours.

Jusqu'à l'heure actuelle aucune conception.

OBSERVATION XX (personnelle). — M. L., 14 ans. Réglée à l'âge de seize ans, assez régulièrement.

En 1926, arrêt de règles pendant 5 mois.

En 1927, nouvel arrêt durant depuis 8 mois avec manifestations de troubles vago-sympathiques.

Traitement par la folliculine ramène la menstruation dès la 3^e injection. Les règles durent trois jours, abondantes, sans douleurs.

La répétition du traitement entretient une menstruation régulière dans les mois qui suivent.

OBSERVATION XXI (personnelle). — Melle X..., 21 ans. Réglée une seule fois à l'âge de 14 ans. Depuis lors à certaines époques, céphalées, bouffées de chaleur, saignements de nez, fatigues, insomnie.

Le traitement par la folliculine à raison de 6 ampoules par mois ne fait pas apparaître la menstruation, mais supprime complètement les troubles accessoires. Les saignements de nez persistent assez régulièrement. Etat général excellent.

OBSERVATION XXII (personnelle). — G. F..., 21 ans, grande, bien constituée. Présente tous les ans un arrêt de règles pendant les mois d'août, septembre, octobre depuis 4 ans. Réglée à 14 ans. Examen génital négatif. Aucun signe de tuberculose ou de syphilis. A été vue par le professeur Sicard pour névralgie de trijumeau droit d'origine centrale. Elle présente du tremblement très accentué au moment de l'arrêt de ses règles.

On institue un traitement par la folliculine le 10 août 1927. Les règles apparaissent 15 jours après la série de six piqûres de folliculine. On renouvelle la série de 6 piqûres au cours des mois suivants, pendant les dix jours précédant les règles qui se produisent régulièrement sans aucun retard, ni troubles, normales en quantité et en durée.

OBSERVATION XXIII (personnelle). — R. B..., 16 ans, vient nous voir (novembre 1928) pour un retard de règles de 10-15 jours,

avec fatigue et état général assez mauvais. Nous lui faisons une seule piqûre de folliculine et les règles reviennent dans la nuit, sans douleurs ni fatigue. Elles durent 3 jours et sont d'abondance normale. Le mois suivant ne recevant aucune piqûre elles furent en retard de 6 jours ; deux piqûres de folliculine provoquent à nouveau le flux menstruel normal.

Depuis la malade se soumet tous les mois, pendant les 10 jours précédant la date présumée de ses règles à une série de 6 piqûres de folliculine ; depuis elle n'offre plus aucun retard. Sa santé est excellente ; aucun signe de tuberculose ni de syphilis.

OBSERVATION XXIV (personnelle). — Mme B..., 45 ans vient nous trouver en novembre 1927 pour un retard des règles de 20 jours, se croyant enceinte.

Réglée à 12 ans, toujours eu des règles normales ; ne présente aucun signe de ménopause, pas de bouffées de chaleur.

Nous lui faisons une injection de folliculine et dans la nuit même les règles font leur apparition ; elles durent 4 jours, abondantes et indolores. N'ayant reçu aucune piqûre le mois suivant, elle présente un retard de 6 jours. Nous lui faisons une série de 6 piqûres de folliculine et les règles réapparaissent.

Cette malade est suivie par nous jusqu'au mois de décembre 1928 ; pendant toute cette année, quoique n'ayant reçu des injections de folliculine que pendant quatre mois (six piqûres au cours des dix jours précédant les règles), elle a présenté des époques régulières sans douleur, ni fatigue.

OBSERVATION XXV (personnelle). — J.P..., 28 ans, vient consulter en octobre 1928 pour des règles en retard et peu abondantes. A une fille de 2 ans, bien portante ; a eu deux

fausses couches, ayant entraîné une sclérose utérine (au toucher, utérus dur) et des pertes rosées.

Traitement : folliculine 3 injections au cours des 15 jours précédant les règles.

Au cours des quatre mois consécutifs règles normales et régulières ; le froid du mois de février arrête les règles déclanchées ; une injection de folliculine amena la reprise pendant 4 jours.

Actuellement encore en traitement.

OBSERVATION XXVI (personnelle). — J.H..., 28 ans, vient consulter en juillet 1928 pour de l'anémie et des règles très peu abondantes. Depuis trois mois la malade est très fatiguée ; les règles qui, d'habitude, duraient 5-6 jours, ne durent que 24 heures.

A l'examen, la malade déclare qu'elle a eu ses règles la veille et qu'elles se sont arrêtées ; nous lui faisons aussitôt une injection de folliculine. La malade revient le lendemain annonçant le retour de ses règles qui persistent encore pendant trois jours.

On institue un traitement de l'état général (arsenic) et une série de 6 injections de folliculine pendant les dix jours précédant les règles pendant 4 mois.

Les règles deviennent assez abondantes et durent pendant 4 jours.

Revue en janvier 1929, la malade déclare que, malgré la cessation des injections de folliculine, les règles sont redevenues normales.

L'état général de la malade reste encore assez précaire.

OBSERVATION XXVII (Hirst). *Aménorrhée et obésité*. — E... S..., 29 ans, mariée depuis cinq ans. Les règles ont commencé à 13 ans, 28/3 et ont continué jusqu'à 20 ans, quand

(1928), par suite d'une forte secousse nerveuse les règles s'arrêtèrent complètement et brusquement, suivies de l'augmentation de poids allant de 106, poids normal à 149 livres. L'examen révèle un « utérus infantile ».

Hormone folliculaire : 34 injections, soit un total de 520 unités rats, plus excitation électrique de l'utérus, ne donnèrent aucune modification subjective ; profondeur de l'utérus, deux pouces et demi à la sonde.

L'épreuve de Rubin n'a pas été effectuée ; le mari n'a pas été examiné.

Sur les 21 cas que nous rapportons, 17 se sont montrés positifs c'est-à-dire les règles ont réapparu après traitement à la folliculine. Il faut faire une distinction en deux groupes pour ces 17 cas :

1^{er} groupe. — Cas où les règles revinrent spontanément après traitement à la folliculine et cessation ultérieure du traitement (11 cas).

2^e groupe. — Cas où les règles se maintiennent pendant la durée du traitement et disparaissent avec la cessation de la folliculine (3 cas).

Enfin nous avons 3 cas traités trop récemment pour pouvoir les classer dans un de ces deux groupes ; notons simplement la réapparition des règles après traitement à la folliculine.

Quatre cas ont résisté au traitement de la folliculine ; à aucun moment on n'observe l'apparition d'un cycle menstruel, toutefois disparition des troubles subjectifs.

Faisons remarquer suivant notre propre expérience et celle constatée par divers auteurs que les cas réa-

AMÉNORRHÉE

Auteurs.	Age.	Antécédents.	Etat actuel.	Traitement.	Résultats.
1. BROUHA et SIMMONET. (cas 1.)	30	Régée à 11 1/2, 4 jours. Accouchement à 22 a. Depuis 2 ans, aménorrhée progressive.	Aménorrhée, fatigue générale (février 1926).	Extrait ovarien <i>per os</i> . Quelques gouttes de sang en mars. Du 20-27 avril, 6 injections (10 U. R.). Apparition des règles, 3 j. abondantes.	Etat général amélioré. Depuis le 28 avril, règles spontanées normales.
2. BROUHA et SIMMONET. (cas 2.)	25	Règles à 12 ans, régulières; retard depuis mariage. Accouchement prématuré. Arrêt des règles 5 mois.	Utérus petit, dur. Aménorrhée.	Othothérapie mars 1926. Règles peu abondantes, juin 1926, 10 injections (10 U. R.). Folliculine.	Règles normales.
3. BROUHA et SIMMONET. (cas 3.)	18 1/2	Règles à 16 ans; irrégulièrement. Accouchement oct. 1925, règles 8 fév. 1926. Depuis, aménorrhée.	Examen gynécologique normal. Aménorrhée.	8 injections (10 U. R.).	Retour des règles abondantes, indolores, 5 jours.
4. BROUHA et SIMMONET. (cas 4.)	22	Règles à 12 ans, normales. Depuis 2 ans, aménorrhée.	Aménorrhée.	Othothérapie ovarienne, écoulement sanguin faible juill. 26, 3 injections (10 U. R.) en 6 j.	Règles normales et abondantes.
5. BROUHA et SIMMONET. (cas 5.)	21	Règles à 15 ans 1/2, normales. En 1922, arrêt des règles 4 mois, puis règles très peu abondantes.	Depuis juin 1924, aménorrhée, fatigue, céphalée et somnolence.	Traitement surrénalien, ovarien, thyroïdien, aucun résultat. Folliculine (juin 1926).	Résultat négatif après 3 mois de folliculine. Suppression des troubles subjectifs.
6. BROUHA et SIMMONET. (cas 11.)	24	I-pare. Accouchement normal (1925). Retour de couches 3 mois après accouchement, puis aménorrhée totale.	Aménorrhée.	Du 28 oct. au 29 nov. 1926, 9 injections de 10 U. R. Folliculine.	Réapparition des règles normales.

9.	BROUHA et SIMMONET. (cas 14.)	28	II-pare. Accouchement normal à 25 ans (1925); reprise des règles jusqu'en août 1926, puis aménorrhée totale.	Aménorrhée totale, utérus petit.	Avec traitement à la folliculine, réapparition des règles, cessant avec l'arrêt du traitement.	6 injections de 10 U. R. Règles 2 j. Non revue.
10.	BROUHA et SIMMONET. (cas 15.)	22 1/2	Réglée normalement jusqu'à 22 ans, puis aménorrhée.	Aménorrhée.	Avec traitement à la folliculine; règles; avec cessation, arrêt.	Réglée avec folliculine; arrêt avec cessation traitement.
11.	BROUHA et SIMMONET. (cas 16.)	16 1/2	12 ans, réglée jusqu'en 1923, puis aménorrhée complète 5 mois, puis règles irrégulières.	Aménorrhée totale 5 mois; règles irrégulières dans la suite.	Avec traitement à la folliculine; règles d'abord faibles, puis abondantes.	Résultat positif tant qu'on maintient le traitement.
12.	HIRST. (cas 1.)	14	Asthmatique depuis 5 a. Réglée à 10 ans, 1 seule fois; depuis aménorrhée (leucorrhée).	Aménorrhée.	Sept injections folliculine, 175 U. R. en 21 jours.	Résultat négatif.
13.	HIRST. (cas 5.)	34	Mariée 9 mois. Réglée 4 fois en 16 mois.	Hypoaménorrhée à la suite de radium par métrorragie. Involulion utérine.	Folliculine, 450 U. R. (18 injections).	Règles normales de 3 jours 1/2.
14.	Personnelle. (cas 1.)	41	Réglée à 16 ans; arrêt des règles pendant 5 mois; en 1927, arrêt 8 mois.	Troubles vago-sympathiques. Aménorrhée.	Folliculine, 3 injections de 10 U. R.	Retour des règles. En traitement.
15.	Personnelle. (cas 2.)	21	Céphalée, épistaxis, bouffées de chaleur. Réglée 1 seule fois à 14 ans.	Aménorrhée	Folliculine, 6 ampoules de 10 U. R. folliculine.	Résultat négatif. Les épistaxis persistent.
16.	Personnelle. (cas 3.)	21	Arrêt des règles tous les ans, en août, sept, et octobre, depuis 4 ans. Réglée à 14 ans.	Tremblement des extrémités.	Folliculine, 6 ampoules (10 U. R.).	Réapparition des règles normales.

AMÉNORRHÉE (suite).

Autteurs.	Age.	Antécédents.	Etat actuel.	Traitement.	Résultats.
17. Personnelle. (cas 4.)	16	Arrêt des règles depuis 15 jours.	Retard des règles,	Folliculine, 1 seule pi- qûre de 10 U. R. fait réapparaitre les règles.	Résultat positif.
18. Personnelle. (cas 5.)	45	Retard des règles. Régée à 12 ans.	Retard des règles.	1 injection de follicu- line ramène règles a- bondantes et indolores pendant 4 jours.	Résultat positif.
19. Personnelle. (cas 6.)	28	Règles peu abondantes. Retard, 2 fausses cou- ches.	Retard des règles. Uté- rus dur.	3 piqûres de folliculine (10 U. R.) pendant les 15 jours précédant les règles.	Règles normales. En <i>trai- tement</i> .
20. Personnelle. (cas 7.)	28	Règles peu abondantes, 24 heures. Retard.	Aménorrhée.	1 piqûre de 10 U. R. de folliculine.	Réapparition des règles. En <i>traitement</i> .
21. Hirst. (cas 4.)	29	Régée à 13 ans, norma- lement. Mariée depuis 5 ans. Choc nerveux, arrêt des règles; aug- mentation du poids.	Aménorrhée; obésité.	34 injections : 520 U. R. + électrothérapie.	Résultat négatif.

gissant favorablement à l'opothérapie ovarienne présentent un résultat avec les extraits ovariens nettement inférieur à celui de la folliculine c'est-à-dire au point de vue de la quantité, qualité et durée des règles le sang menstruel prend un caractère spécial, au lieu d'être rouge et filant, il est noirâtre et visqueux et de quantité bien moindre qu'avec les extraits folliculaires.

Observations où l'on s'est servi de l'hormone préparée à partir du placenta.

OBSERVATION XXVIII (Firestone). — J... Mc..., 47 ans. Depuis cinq ans règles irrégulières associées avec sensation de brûlures au sommet de la tête ; nervosité marquée et douleurs dans le dos et les jambes.

Malgré un traitement par l'extrait du corps jaune suivi pendant un an, les symptômes s'aggravent.

On fait une série de 8 injections d'Estrogène (1 cc.) par la voie intra-musculaire tous les deux jours ; ce traitement est suivi d'un soulagement presque immédiat des symptômes.

La malade revue un an après, ne présentait aucune récurrence.

OBSERVATION XXIX (Firestone). — V... H..., 42 ans. Arrêt des règles à 40 ans : depuis malaises, céphalées occipitales violentes, nervosité, bouffées de chaleur et de froid. Une série de 8 injections d'Estrogène, tous les deux jours donne des résultats excellents ; cependant avec l'arrêt du traitement il se produit une récurrence des symptômes.

OBSERVATION XXX (Firestone). — H... C... B..., 54 ans. Arrêt des règles depuis 8 ans. Depuis la malade a des bouf-

fées chaudes et froides, une augmentation de poids, manifestations périodiques d'un rash pustuliforme des crises de nausées, des vomissements et tendances aux évanouissements. Son état s'est trouvé amélioré par de l'extrait pituitaire et ses crises s'arrêtèrent finalement par de l'Estrogène (1 cc.) à des intervalles d'une semaine. Le poids de la malade s'est trouvé stabilisé.

OBSERVATION XXXI (Firestone). — N... A... R..., 42 ans se plaint de l'apparition de zones pustuleuses irrégulières sur son visage, cou et la partie supérieure du thorax, associée à une bouffissure des paupières, une tuméfaction de la langue et une tension thoracique. Dans les antécédents on retrouve une menstruation irrégulière, rare, des bouffées de chaleur et de froid, de la nervosité et une augmentation de poids. On diagnostique ménopause et œdème angio neurotique. Les manifestations nerveuses se trouvent amendées en 1925-1926 par des extraits de corps jaune (1 cc.) par voie intraveineuse toutes les semaines, mais les bouffissures reviennent. En janvier 1927 on donne de l'Estrogène (1 cc.) par la voie intramusculaire donnant lieu à la disparition des bouffées et des bouffissures. Les règles se sont arrêtées et la malade présente ultérieurement des signes d'asthme. Il s'agit ici d'une patiente appartenant à un groupe hypersensible.

OBSERVATION XXXII (Firestone). — M... C..., 34 ans. Opération pelvienne sept ans auparavant ; depuis règles rares, associées à des crampes douloureuses du quadrant abdominal inférieur droit et des céphalées occipitales la forçant à s'aliter. Bouffées de chaleur et de froid ; augmentation du poids.

Diagnostic : céphalée par déficience ovarienne.

Son état se trouve considérablement amélioré par l'Estro-

gène (1 cc.) par voie intramusculaire, trois jours avant jusqu'au début de la menstruation.

Depuis la malade peut travailler pendant ses règles ; les céphalées ont pratiquement disparu et elle ne nécessite aucun traitement depuis trois mois.

OBSERVATION XXXIII (Firestone). — G... R., 26 ans. Réglée à 15 ans ; règles irrégulières, absentes souvent pendant plusieurs mois et très peu abondantes ne durant pas plus d'un jour. En outre crises d'asthme et tendances aux syncopes, particulièrement marquées au moment des règles.

En janvier 1927, on soumet la malade à un traitement par l'Estrogène ; une injection par semaine et une injection au début de la menstruation.

La nervosité et la tendance aux syncopes s'atténuent et en septembre 1927 elle a un flux menstruel durant 2 jours et plus abondant. La malade se sent bien portante pendant les deux mois suivants et puis part à l'étranger. Un compte rendu récent mentionne un empirement de son asthme, sans faire mention du caractère de ses règles.

Ces observations semblent bien montrer l'identité de la substance active contenue dans les extraits de liquide folliculaire et de placenta.

4. Sclérose utérine.

La folliculine nous a donné un résultat nettement positif dans un cas de *sclérose utérine* que nous rapportons plus loin.

Nous nous expliquons l'issue favorable par l'action directe de la folliculine sur la muqueuse utérine (con-

gestion et turgescence) telles que nous l'ont montré les travaux expérimentaux. Naturellement sur une muqueuse utérine complètement sclérosée (comme p. ex. aurait subi un utérus cautérisé au Philos) il est possible que les résultats deviennent incertains par suite d'une kératisation en bloc de la muqueuse utérine.

OBSERVATION XXXIV (personnelle). — Mme R. B..., âgée de 26 ans. A eu une fausse couche ; curettage à l'hôpital Cochin. Il s'ensuit une métrite hémorragique rebelle pour laquelle on fait cinq séances de cautérisation au chlorure de zinc. Les pertes hémorragiques s'arrêtent mais 3 mois après les règles deviennent presque nulles.

A ce moment, en janvier 1926, la malade vient nous trouver ; ses règles sont infimes, tachant à peine les tampons, durent 2 jours et viennent quinze jours en retard.

Sclérose utérine. Wassermann négatif ; aucun signe de tuberculose.

Traitement par la folliculine. Série de 8 injections. Dès le premier mois on constate la réapparition des règles. Nous continuons le traitement à raison de 6 injections de folliculine au cours des 10 jours précédant la date présumée des règles. Après 6 mois de traitement, les règles deviennent régulières, seule la quantité reste encore insuffisante quoique plus considérable qu'avant le traitement.

Tous les troubles tels que vertiges, douleurs lombaires ont disparu, la malade se trouve dans un état excellent.

Depuis deux ans elle continue le traitement, à raison de 3 injections de folliculine au cours des dix jours précédant ses règles.

5. Migraines menstruelles.

OBSERVATION XXXV (personnelle). — J. C..., vient consulter en décembre 1928 pour des migraines et de la fatigue au moment de ses règles. Pas de tuberculose ni de syphilis.

L'examen gynécologique révèle un polype qu'on enlève à l'hôpital Necker. Persistance des migraines.

Traitement : folliculine 3 injections au cours des 15 jours précédant les règles.

Les migraines disparaissent et les pertes durent 5 jours au lieu de 7 jours d'habitude.

Actuellement la malade est toujours en traitement.

6. Troubles nerveux d'origine menstruelle.

OBSERVATION XXXVI (personnelle). — Mme R. J..., 28 ans, vient nous consulter pour des troubles nerveux et menstruels. Règles peu abondantes, irrégulières ; en outre syncope avec sensation de mort imminente. Aucune grossesse. Mari bien portant. Pas de tuberculose ni syphilis.

Traitement : 3 injections de folliculine, 15 jours avant la date présumée des règles ; en outre comme sédatif nerveux de la valériane.

Sous l'effet du traitement les règles deviennent plus abondantes et régulières. Ce traitement est continué pendant 3 mois. Les syncopes ont disparu ; la malade se porte bien et a pu reprendre son travail.

OBSERVATION XXXVII (personnelle). — J. D..., 38 ans, vient consulter en mars 1928 pour des troubles menstruels. Présente une hypertension de 24 Mx-20 Mn. Au moment de ses règles présente un érythème de son cou, caractérisé par de

petites taches rouges, disparaissant à la pression, et réparais-
sant aussitôt après. Emotivité extrême.

Traitement sédatif du système sympathique, médication
hypotensive et folliculine à raison de six injections par mois
pendant les trois premiers mois (15 jours avant les règles) et
trois injections par mois pendant les 3 mois suivants.

L'érythème cervical s'atténue et disparaît complètement au
bout de six mois, n'apparaissant plus au moment des règles.
Seules de fortes émotions le provoquent parfois. La tension
artérielle est de 17-14. La malade est toujours en traitement
pour sa tension artérielle et son système nerveux.

OBSERVATION XXXVIII (personnelle). — Mme H. W...,
28 ans, femme nerveuse et très déprimée.

Antécédents. — Père mort d'aortite; mère bien portante
ainsi que les frères et sœurs.

Deux fausses couches provoquées. A la suite de la deuxième
les règles deviennent irrégulières, peu abondantes. L'examen
des urines révèle une phosphaturie considérable.

Consécutivement à une fatigue, crise nerveuse avec tremble-
ments et syncope.

La malade vient nous trouver (janvier 1927) se plaignant
de règles douloureuses et irrégulières et de syncopes inexpli-
cables.

L'examen cardiologique (service du Pr Vaquez) révèle une
tension artérielle basse avec 12 maxima et 10 minima.

Nous lui faisons trois piqûres de folliculine, 15 jours avant
la date présumée des règles, en plus d'un extrait surrénalien
par la voie buccale (LX gouttes par jour adrénaline solution
1/1000). Les règles deviennent régulières, le tremblement dis-
paraît, la phosphaturie cesse après 2 mois de traitement. Le
traitement est continué pendant six mois suivi d'un intervalle

de trois mois et repris de nouveau. Actuellement (février 1929) la malade se porte bien et a pu reprendre son travail qu'elle avait dû auparavant abandonner à cause de ses syncopes.

7. Dysménorrhée.

OBSERVATION XXXIX (Hirst). — M. N..., 24 ans, mariée depuis cinq ans, était stérile. Fut traitée précédemment par des comprimés thyroïde-ovaire. La menstruation a débuté à 13 ans, 30/1 ou 2, rare, avec douleurs et « bouffées congestives à la tête ». Après dilatation et curettage, l'épreuve de Rubin montra que les trompes de Fallope étaient obstruées. Section d'adhérences, opération d'Ester d'un côté, excision de la trompe.

Par voie buccale thyroïde-ovaire; menstruation toujours douloureuse, très rare et brève et se produisant une à deux semaines en retard.

Hormone folliculaire : douze injections, 180 unités rat, en 2 séries (deux mois) produisent deux périodes menstruelles consécutives 28/3, qui furent plus considérables, sans douleurs ou céphalées. La patiente déclare qu'elle est heureuse d'avoir ces injections, qui améliorent ses règles.

OBSERVATION XL (Hirst). — L. L..., réglée à 13 ans, toutes les huit semaines durant environ sept jours, avec des douleurs exigeant son alitement. Elle se plaint de céphalées constantes avec étourdissements (trois ans) et un enrouement laryngé particulier. Examens radiologiques de l'hypophyse et du thymus négatifs. Wassermann négatif.

Hormone folliculaire : une série (sept injections), environ 100 unités-rat, donna lieu à deux périodes menstruelles à 32 jours de distance, durant sept jours sans douleurs.

La céphalée persiste due à une lésion intracrânienne.

OBSERVATION XLI (Brouha et Simonnet). — S..., 32 ans. Sans profession. Menstruation s'établit à 13 ans. Régulière. Il y a sept ans, fausse couche et curettage. La menstruation se rétablit régulièrement, mais moins abondante, s'accompagnant de douleurs, céphalées, lassitude, sensation d'étouffement. Des massages utérins n'ont donné aucune amélioration.

Traitement par la folliculine commencé en mai à raison de huit à neuf injections par mois dans la quinzaine qui précède les règles. Depuis cette époque la malade est toujours réglée avec une avance de cinq à dix jours. La menstruation est indolore et les troubles généraux ont disparu.

Hypoplasie utérine et dysménorrhée.

OBSERVATION XLII (Brouha et Simonnet). — D., 27 ans. Sans profession. Menstruation régulière, mais douloureuse, depuis l'âge de 13 ans 1/2. Mariée à 23 ans. Pas de grossesse. L'examen gynécologique révèle un utérus infantile petit et dur. Rien aux annexes. Il y a deux ans, massages utérins et dilatation du col sans aucun résultat.

Traitement opothérapique fait apparaître règles plus abondantes et moins douloureuses, mais on n'observe aucune modification de l'état de l'utérus.

Traitement par la folliculine commencé en mai, à raison d'une injection tous les deux ou trois jours.

Règles deviennent normales et gardent leur caractère régulier sauf une fois où elles surviennent en avance de douze jours et très abondantes (fausse couche possible).

L'examen gynécologique révèle à l'heure actuelle un utérus nettement augmenté de volume, en position normale et ne présentant plus la consistance ligueuse qu'il avait au début. Le traitement continue.

Nous avons noté dans nos observations de *dysménorrhée* la suppression des phénomènes douloureux à la suite des injections de folliculine.

Remarquons à propos de l'observation d'hypoplasie utérine avec dysménorrhée (obs. VII, Brouha et Simonnet) qu'avec le retour des règles normales l'utérus a nettement augmenté de volume en reprenant sa position normale et ne présente plus la consistance ligneuse qu'il avait au début du traitement.

8. Stérilité.

Au point de vue de son étiologie et de son traitement, la stérilité constitue un des problèmes les plus complexes du domaine sexuel de la femme.

Rappelons d'abord les conditions requises à une conception chez la femme :

- a) Le col utérin doit être ensemencé à l'éjaculation ;
- b) Les sécrétions endocervicales doivent être favorables aux spermatozoïdes ;
- c) Les trompes doivent permettre l'ascension des spermatozoïdes et la descente de l'ovule ;
- d) Les ovaires doivent produire des ovules normaux.

Etant donné ces conditions les causes qui peuvent les empêcher sont multiples ; ici nous ne ferons que de les énumérer.

Disons d'abord que le nombre de stérilités involontaires seraient de 13 % (Couvellaire) ; dans ce pourcentage l'homme ne serait responsable que dans 40 % des cas.

Il faut distinguer les causes d'ordre général tels que la syphilis, la tuberculose, des états endocriniens signes d'un trouble général du développement et du métabolisme. L'obésité, la chlorose, le diabète accompagnent fréquemment la stérilité ; rappelons encore l'hypothyroïdisme, l'hypopituitarisme,

Pour Nürmberger la stérilité endocrinienne peut être divisée en : hypogénitale, thyroogène, hypophysaire, thymogène et probablement hypochromaffine.

Parmi les causes locales, on divisera la stérilité :

a) *D'ordre fonctionnel*. — Hyperacidité vaginale, défaillance ou spasme vulvo-vaginal ou utéro-tubaire.

b) *D'ordre anatomique*. — Sténoses qui entravent mais n'empêchent pas la fécondation (rétroversion, fibromes intramuraux ou sus-pubiens, dystrophie congénitale.

Le catarrhe cervical et l'oblitération des trompes, cette dernière est favorisée particulièrement par l'infection gonococcique.

L'infantilisme génital (2/3 des cas de stérilité féminine pour Bumm 50 % pour Pinkus, Siegel, Wiebe, etc., 42 % pour Gaifami). Hermann enregistra 50,80 % de stérilité dans l'hypoplasie génitale et 23,20 % dans le status hypoplasticus sans altérations génitales.

La folliculine pourra s'adresser particulièrement dans le cas de stérilité due soit à un hypodéveloppement du tractus génital (infantilisme), soit à un hypofonctionnement ovarien (de cause endocrinienne).

Comme le font remarquer Brouha et Simonnet, « si l'hormone folliculaire n'est pas capable de provoquer

directement une ovulation; elle paraît pouvoir déterminer une excitation ovarienne, provoquer la mise en jeu des processus de maturation folliculaire et fournir à un ovaire déficient le stimulus nécessaire pour qu'il redevenue capable d'une ponte ovulaire ».

Si la stérilité dépend d'une évolution insuffisante de la muqueuse utérine, empêchant la nidation de l'œuf il sera possible, en fournissant à l'organisme le stimulus nécessaire pour parfaire la préparation de l'endomètre, de lutter avec succès contre cette stérilité. Récemment Brouha reprenant les expériences de Loeb, d'Evans et Long et de Teel, montre que les conditions qui président à la nidation de l'œuf et à la placentation ne dépendent pas exclusivement des corps jaunes mais aussi de l'hormone folliculaire.

« L'absence plus ou moins complète ou la présence en excès d'un des facteurs hormonaux, qui règlent la nidation de l'œuf, le décalage des rapports chronologiques qui unissent ces facteurs, un retard survenant au cours du passage de l'œuf dans les trompes, un seul de ces éléments peut suffire à empêcher la gestation. »

Toutes ces considérations expliquent la nécessité de rechercher les causes primitives de la stérilité et de ne pas soumettre une femme stérile à un traitement qui ne s'attaque pas à la cause même. Nécessité donc d'examiner systématiquement une femme stérile en considérant chaque facteur isolément, de manière à instituer réellement un traitement efficace.

Ci-dessous nous rapportons 12 observations de Hirst; six d'entre elles se plaignaient d'une notable réduction

de leurs règles ; actuellement sous l'effet de la folliculine toutes se sont améliorées ; trois des six malades ont conçu, consécutivement aux injections de folliculine.

Nous y ajoutons quatre observations de Brouha et de Simonnet, de quatre femmes stériles qui deviennent toutes les quatre enceintes sous l'effet du traitement ; une observation de Lantuéjoul et une observation personnelle.

OBSERVATION XLIII (Hirst). — J. M..., 38 ans, une enfant âgée de 14 ans, du premier mari. Réglée à 14 ans 1/2, du 26 au 30/5. Fausse couche à 2 mois, quatre ans auparavant, plus curettage ; pas de conception depuis (deuxième mari).

Hormone folliculaire : deux séries consécutives, 200 à 300 unités-rat chaque série ; sans aucun changement apparent de la menstruation.

Aucune conception.

Le mari non examiné (a refusé).

OBSERVATION XLIV (Hirst). — B. T. B..., 31 ans, mariée depuis 7 ans, aucune conception. Les périodes menstruelles ont débuté à 13 ans, 28/5, aucune douleur « Bouffées de chaleur » au thorax et à la face (endocrines).

L'examen révèle un sujet normal à part un utérus petit.

Dilatation et curettage ; l'épreuve de Rubin est négative.

On donne des comprimés de thyroïde-ovaire. Le mari est sexuellement capable.

Hormone folliculaire : deux séries d'injections, de 90 et 120 unités-rat chaque fois, ne produisant aucun résultat apparent, à part une augmentation nette de l'appétit sexuel.

OBSERVATION XLV (Hirst). — M. N..., 26 ans, mariée depuis

sept ans. Réglée à 15 ans, 30/2 ; se plaint de céphalées et de douleurs.

Aucune conception ; grossit de 35 livres.

La dilatation et le curettage plus l'opération d'Ester pour trompes obstruées. Les comprimés de thyroïde-ovaire ne modifient pas les règles.

Hormone folliculaire : une série d'injections, 10 injections d'extrait folliculaire, soit un total de 150 unités-rat, produisent une disparition absolue de la douleur et des céphalées et une augmentation de la quantité et de la durée de la menstruation. Le mari est sexuellement capable.

Aucune conception.

OBSERVATION XLVI (Hirst). — De F. W. E..., 26 ans, mariée depuis 4 ans 1/2. Règles à 15 ans, type de 31-32 jours pendant 4 jours, douleurs occasionnelles.

Aucune conception. Utérus antéfléchi plus sténose.

Mari capable. Epreuve de Rubin satisfaisante. La menstruation nettement moindre depuis le curettage ; l'utérus plus petit.

Hormone folliculaire : injection folliculaire ; seulement une série de 175 unités-rat.

Résultat : la première période consécutive dura huit jours et abondante ; la deuxième période fut normale.

Aucune conception.

OBSERVATION XLVII (Hirst). — A. J..., 29 ans, mariée depuis 3 ans 1/2. Réglée à 12 ans ; 28/2, seulement une trace (un tampon). L'unique conception s'est produite en 1924, avorta à 3 mois ; elle gagna 24 livres depuis son mariage. Utérus infantile, antéfléchi,

Comprimés thyroïde-hypophyse-ovaire.

Injections folliculaires : deux séries, un total de 200 unités-

rat, donnant lieu à une dernière période menstruelle de trois jours, avec flux (3 tampons .

Chute de poids à 128 livres .

Aucune conception.

OBSERVATION XLVIII (Hirst). — J. H..., 26 ans, mariée depuis 7 ans 1/2. L'unique conception s'est produite sept ans auparavant ; avortement à trois mois et demi.

Les règles sont apparues à 16 ans, se produisant à des intervalles de six à quatorze mois, avec douleur ; la dernière période remontait à 13 mois .

Utérus infantile,

Cette patiente présentait une hypertrichose extrême avec barbe et moustache ; coït douloureux, aucun appétit sexuel .

Poids 138 livres 5 .

Hormone folliculaire : après 4 injections (60 unités-rat), la menstruation persiste pendant trois jours. A la suite des injections faites deux fois par semaine (23, total de 345 unités-rat), celles-ci jusqu'à présent ne donnèrent aucune période menstruelle mais ont provoqué l'appétit sexuel normal et l'orgasme pour la première fois.

L'examen gynécologique révèle un col et un utérus très mous.

OBSERVATION XLIX (Hirst). — A. W..., 26 ans, mariée depuis 4 ans, aucune conception. Réglée à 19 ans, à des intervalles de 3-8 mois, rares. A l'examen : obèse, hypertrichose, infantilisme. Aucun appétit sexuel. Régime réduit.

Hormone folliculaire : injection deux fois par semaine pendant cinq mois, soit 615 unités-rat, débutant le 19 mars 1926. Est réglée de la manière suivante : 4 juin, 11 juillet, 15 août, 14 septembre ; la première fois avec des coliques ;

plus après. Appétit sexuel normal. Maigrit de 167 à 142 livres. Mari capable.

Le 20 octobre 1926, curettage. Epreuve de Rubin satisfaisante. Dernières périodes menstruelles le 26 novembre ; la patiente montre actuellement une grossesse normale de trois mois.

OBSERVATION L (Hirst). — R. D..., 24 ans, mariée depuis sept ans. Aucune conception. Périodes menstruelles tous les 2 à 7 mois, d'une durée de 5 jours. L'examen révèle un utérus infantile antéfléchi.

Obèse, hypertrichose.

Curettage, épreuve de Rubin satisfaisante.

Comprimés de thyroïde-hypophyse-ovaire, 50 ; suivis de périodes menstruelles pendant trois mois.

Hormone folliculaire : injections folliculaires, 2 séries (janvier et février 1926), total des 225 unités, sans aucun autre traitement.

Les périodes menstruelles se maintiennent normales 28 mars. Le 9 février 1926, fausse couche, Hôpital de l'Université, grossesse de dix semaines.

Il se produit une deuxième conception sans autre traitement montrant un processus normal.

OBSERVATION LI (Hirst). — M. L..., 31 ans, mariée pendant quatre ans. Aucune conception. Règles 24 avril. Aucune douleur. Femme avocat, avec absence complète de traits féminins ; aucun appétit sexuel, hypertrichose, utérus infantile plus antéflexion.

L'épreuve de Rubin est satisfaisante.

Le repos, le fer et une série d'injections folliculaires 133 unités-rat ne sont suivis d'aucunes périodes menstruelles, grossesse ; accouchée à 8 mois.

OBSERVATION LII (Hirst). — L. B. H..., âgée de 30 ans, mariée depuis quatre ans, réglée à 14 ans, 28-2-5 ; aucune douleur. Aucune conception.

Examen : normal.

26 avril 1926. — Curettage, montrant une hyperplasie de l'endométrium. Epreuve de Rubin satisfaisante. Le mari est sexuellement compétent.

Hormone folliculaire : une série en janvier de 250 unités, hormone folliculaire suivie par sensation d'excitation, pas de périodes menstruelles en février et actuellement enceinte.

OBSERVATION LIII (Hirst). — H. N..., 22 ans, mariée depuis un an.

Les règles ont commencé à 14 ans, se montrant dans les 2 à 3 mois avant le mariage ; après plus régulières.

Maigre, « type masculin », hypertrichose générale marquée, avec un utérus très infantile et frigidité sexuelles. Le mari en apparence impuissant.

Hormone folliculaire : 35 injections, totalisant 350 unités en six mois ; également une excitation cervicale électrique faradique lente.

Résultat : règles moins rares, utérus toujours très petit ; les règles toutes les six semaines durant quatre jours, rares. Appétit sexuel faible ; conception ; actuellement grossesse au sixième mois.

OBSERVATION LIV (Hirst). — S. S..., 29 ans, mariée depuis 6 ans 1/2 ; aucune conception. Mari puissant. A été traitée récemment par des doses « excitantes » de rayons X. Frigidité sexuelle. L'examen révèle des organes pelviens normaux. L'épreuve de Rubin montre chaque trompe perméable à 80 mm. Hg.

Hormone folliculaire : trois séries prémenstruelles d'injec-

tions, totalisant 750 unités-rat, produisant une augmentation *marquée* de l'appétit sexuel ; mais jusqu'à présent aucune grossesse.

OBSERVATION LV (Brouha et Simonnet). — S..., 33 ans. La menstruation débute à 12 ans, régulière, peu abondante et précédée de douleurs abdominales d'intensité variable, qui débute en général une quinzaine de jours avant l'apparition de l'écoulement. La menstruation elle-même n'est pas douloureuse. Mariée à 23 ans. Fausse couche de deux mois suivie de curetage à 25 ans. Les règles restent tout d'abord normales, puis, au cours de 1925, diminuent progressivement. Actuellement durent un jour, peu abondantes. La malade présente une adiposité marquée. L'utérus est petit, en position normale.

On institue le traitement par injection de 1 cmc. d'hormovarine tous les deux jours pendant les quinze jours qui précèdent la date présumée de la prochaine menstruation. Dès le deuxième mois de traitement, les douleurs prémenstruelles ont disparu presque complètement et les règles, plus abondantes, durent deux jours.

Le même traitement est appliqué pendant deux mois encore. A ce moment, l'examen gynécologique révèle un utérus de dimensions normales, mais le col est petit avec orifice punctiforme. Dilatation du col, suivie d'une nouvelle série d'injections faites comme précédemment. Règles normales. La série d'injections suivantes est interrompue parce que l'état de l'utérus fait penser à une possibilité de grossesse. Les règles ne se produisent pas, et le dernier examen pratiqué a permis de poser le diagnostic de grossesse de quatre mois environ.

OBSERVATION LVI (Brouha et Simonnet). — X..., II-pare. Réglée normalement, mais l'écoulement menstruel est devenu

moins abondant depuis un an. La malade présente une nervosité exagérée, des bouffées de chaleur, des névralgies faciale, sciatique et crurale.

Désireuse d'avoir de nombreux enfants, elle vient souvent consulter parce que depuis deux ans et demie il lui est impossible de redevenir enceinte. Une légère métrite du col a été guérie fin 1926 par cautérisation au nitrate.

En mai 1927, la malade reçoit cinq fois 10 unités dans les dix jours qui précèdent la date habituelle des règles.

Celle-ci ne se produisent pas, une grossesse normale évolue.

OBSERVATION LVII (Brouha et Simonnet). — L..., 28 ans. Réglée depuis l'âge de 13 ans. La menstruation est toujours régulière, douloureuse, l'écoulement est peu abondant. Mariée depuis quatre ans. Jamais la moindre indication de grossesse. Utérus normal. Réglée le 13 janvier. Reçoit du 27 janvier au 6 février 40 unités. Nouvelle menstruation qui survient le 6 février (en avance de cinq jours), dure deux jours, écoulement peu abondant. Reçoit 60 unités dans les trois dernières semaines de février. En mars, le traitement est interrompu parce que l'aspect de l'utérus permet de penser à une grossesse. Ce diagnostic se confirme dans la suite ; évolution normale.

OBSERVATION LVIII (Brouha et Simonnet). — C..., 25 ans. Menstruation depuis l'âge de 15 ans, régulière mais peu abondante.

Mariée depuis deux ans. Fausse couche en août 1926, suivie d'une diminution marquée de l'intensité de l'écoulement menstruel qui dure quelques heures. On institue un traitement à raison de 100 unités par mois, réparties en dix injections dans la quinzaine qui précède les règles. L'écoulement

menstruel augmente d'abondance. En juillet, l'état de l'utérus, nettement augmenté de volume, fait penser à une grossesse. Examen de la malade en septembre : grossesse de deux mois et demi environ, évoluant normalement.

OBSERVATION LIX (due à l'obligeance du Dr Lantuéjoul). — Mme X..., 30 ans. Règles peu abondantes, utérus infantile. Désire avoir des enfants. N'a jamais eu de grossesse.

Elle reçoit 18 injections de folliculine, en 2 mois. Aucun autre traitement, local ou général n'est fait.

Règles normales au cours du premier mois de traitement. Règles très brèves. Le second mois, Mme X est déjà enceinte, la grossesse ayant commencé très peu de temps avant ces règles qui ne durent que quelques heures. Grossesse évoluant normalement, enfant vivant.

En somme, la grossesse est survenue après à peine deux mois de traitement, les règles normales n'ayant pu se produire qu'une seule fois.

OBSERVATION LX (personnelle). — Mme L..., 38 ans. Réglée à l'âge de 15 ans, régulières mais peu abondantes et douloureuses. Mariée depuis 10 ans. Pas d'enfants. Examen gynécologique révèle utérus petit et dur, type infantile. Traitement par la folliculine à raison de 10 ampoules par mois.

Après 6 mois de traitement, l'utérus est nettement augmenté de volume. Consistance normale. Les règles sont devenues plus abondantes et indolores.

Malgré une dilatation du col utérin pratiquée en août 1928 la patiente ne présente encore aucun signe de grossesse.

Le traitement continue à raison d'une série d'injections pour deux mois.

STÉRILITÉ

Auteurs.	Age.	Antécédents.	Etat actuel.	Traitement.	Résultat.
1. HIRST. (cas 6.)	38	Réglée à 14 ans 1/2, durée 5 jours. Curetage, fausse couche 2 mois. Mari non examiné.	Pas de conception.	2 séries de 200 et 300 U. R. (1).	Influence sur menstruation, pas de grossesse.
2. HIRST. (cas 7.)	32	13 ans 1/2 ; réglée 5 jours. Mariée depuis 7 ans.	Troubles endocriniens. Utérus petit ; dilatation, curetage.	Thyroïde - ovaire sans effets, 2 séries : 90 et 120 U. R. folliculine.	Augmentation de l'appétit sexuel. Pas de grossesse.
3. HIRST. (cas 8.)	26	15 ans ; réglée 2 jours. Dilatation ; curetage. Mariée depuis 7 ans.	Obésité, céphalées, douleurs lombaires.	Folliculine : 150 U. R.	Aucune conception. Suppression céphalées et douleurs.
4. HIRST. (cas 9.)	26	15 ans ; réglée 4 jours. Mariée depuis 7 ans.	Utérus infantile. Curetage.	Folliculine : 175 U. R.	Règles durant 8 jours. Pas de grossesse.
5. HIRST. (cas 10.)	29	12 ans ; réglée 2 jours. Mariée depuis 3 ans 1/2. Avortement 3 mois.	Grossit de 24 livres.	Thyroïde - hypophyse - ovaire, aucun résultat. Folliculine : 200 U. R.	Règles 3 jours au lieu de 2. Pas de grossesse.
6. HIRST. (cas 11.)	26	Réglée à 16 ans, 6 jours. Mariée depuis 7 ans 1/2.	Utérus infantile, hypertrichose ; coït douloureux ; frigidité.	Folliculine : 60 U. R. par série ; au total 345 U. R.	Appétit sexuel réveillé ; pas de grossesse.
7. HIRST. (cas 12.)	26	Réglée à 13 ans, à intervalles de 3-8 mois. Mariée depuis 4 ans. Aucune conception.	Obèse ; aucun appétit sexuel.	Folliculine : 615 U. R. en cinq mois.	Disparition de la frigidité. Grossesse normale de 3 mois.
8. HIRST. (cas 13.)	24	Réglée irrégulièrement pendant 5 jours tous les 2 à 7 mois. Mariée depuis 7 ans. Aucune conception.	Obèse ; hypertrichose ; utérus infantile. Curetage.	Folliculine : 2 séries. Total : 225 U. R. sans aucun autre traitement.	Enceinte de 10 semaines ; fausse couche. Nouvelle grossesse normale.
9.					

11. HIRST. (cas 16.)	22	Réglée à 14 ans, 2-3 jours. Mariée depuis 2 ans.	Régée à 14 ans, 2-3 jours. Mariée depuis 2 ans. Uterus infantile.	Folliculine : 35 injections = 350 U. R. en 6 mois.	Grossesse actuelle au 6 ^e mois.
12. HIRST. (cas 17.)	29	Réglée ? Mariée, depuis 6 ans 1/2.	Réglée ? Mariée, depuis 6 ans 1/2. Uterus infantile.	Rayons X excitants. 3 séries folliculine : 750 U. R.	Réveil de l'appétit sexuel ; pas de grossesse.
13. BROUHA et SIMMONET. (cas 20.)	33	Réglée à 12 ans, Mariée depuis 10 ans. Fausse couche à 25 ans. Curetage.	Diminution des règles après curetage. Adiposité. Uterus petit.	Folliculine : 3 séries (10 U. R. tous les 2 jours pendant les 15 jours précédant les règles). Dilatation du col. Règles normales.	Grossesse de 4 mois 1/2.
14. BROUHA et SIMMONET. (cas 21.)	?	IL-pare. Régée normalement, peu abondamment. Métrite du col.	Bouffées de chaleur, nervosité, sciatique.	Une série de 5 injections de 10 U. R. ; au cours des 10 jours précédant les règles.	Grossesse normale.
15. BROUHA et SIMMONET. (cas 22.)	28	Réglée à 13 ans. Mariée depuis 4 ans.	Uterus normal.	Du 2 janv. au 6 fév., 40 U. R. apparition des règles, 60 U. R. dans dernières semaines de févr.	Interruption traitement pour grossesse normale.
16. BROUHA et SIMMONET. (cas 23.)	25	Réglée à 15 ans. Mariée depuis 2 ans. Fausse couche.	Règles diminuées ; durée quelques heures.	100 U. R. par mois en 10 injections dans les 15 jours avant les règles.	Règles abondantes puis grossesses.
17. LANTUEJOUL.	30	Règles rares.	Uterus infantile.	18 injections folliculine de 10 U. R.	Grossesse normale. Accouchement enfant vivant.
18. Personnelle.	38	Règles à 15 ans, douloureuses. Mariée depuis 10 ans.	Uterus infantile.	Folliculine 100 U. R. par mois. Après 6 mois utérus devient normal.	Pas de grossesse. Règles plus abondantes.

1. U. R. = Unité rat;

Sur les 18 cas de stérilité que nous avons pu réunir, nous constatons que sous l'effet des injections de folliculine, nous avons obtenu des résultats positifs, c'est-à-dire suivi de grossesse dans 11 cas.

Les sept échecs que nous enregistrons sont dus dans cinq cas à des fausses couches dont l'étiologie nous échappe. Ce sont des femmes présentant une stérilité relative et ayant possédé à un moment de leur vie sexuelle la possibilité de concevoir.

Par contre, les deux autres cas semblent être des stérilités réelles présentant des utérus infantiles, non améliorés par le traitement à la folliculine.

Nous ne faisons ici que *relater les résultats des observations* que nous avons recueillis et nous nous gardons bien d'affirmer que toute stérilité puisse céder à un seul et même traitement, étant donné la diversité des causes étiologiques de la stérilité.

CHAPITRE IV

NOUVELLES INDICATIONS DE LA FOLLICULINE

L'hormone folliculaire d'après Fraenkel doit avoir ses indications élargies, en dehors des troubles purement menstruels.

D'après cet auteur, bien des troubles endocriniens reposent en premier lieu sur un trouble ovarien, aussi conseille-t-il la folliculine dans des *syndromes primitifs sexogènes*, tels que la *chlorose*, l'*infantilisme*, l'*eunuchoidisme*, l'*hermaphrodisme*, le *vilirisme*, les *hypernéphromes masculisants* ou certaines *tumeurs ovariennes*. Il faut accepter cette dernière indication avec réserve car divers auteurs, au contraire, ont constaté la persistance indéfinie du rut chez des femelles porteuses d'ovaires kystiques (Pugh et Lothe, Tonnelier chez la vache ; Lacassagne chez la lapine). Courrier a fait les mêmes constatations sur des cobayes ; le liquide folliculaire prélevé chez une femelle nymphomane et injecté à des sujets castrés déclancha une phase folliculaire. Cliniquement Cotte et Pallot rapportent l'observation d'un nymphomane qui, à l'opération, présentait une ovarite kystique gauche. Il s'ensuit que

dans de pareils cas la folliculine ne pourrait qu'exagérer ces troubles.

Dans les cas où l'atrophie génitale semblerait même un fait secondaire d'un syndrome, son emploi se trouverait justifié et Fraenkel en a pu relever une heureuse influence dans l'*imbécilité* et certaines formes d'*épilepsie* et de *démence précoce*. Chez 70 % d'imbéciles et d'aliénées il a constaté une diminution anormale de l'utérus et de l'ovaire ; ces faits ont été également confirmés par Sippel.

Foerster a pu supprimer des crises fréquentes et graves d'épilepsie chez une fillette aménorrhéique, après emploi de préparations ovariennes qui ont favorisé la menstruation. Cet auteur a également démontré le facteur endocrino-génital de l'épilepsie ; le syndrome épileptique ayant été observé dans quatre générations au moment de la puberté.

De même l'ovaire fait partie des causes endocriniennes jouant un rôle dans la *démence précoce*. Le *mongolisme*, le *gigantisme*, l'*acromégalie*, la *dystrophie hypophyso-génitale*, le *myxœdème* avec aménorrhée et stérilité peuvent être provoqués par un trouble ovarien. Fraenkel cite en outre la *sclérodermie*, l'*acné juvénile* et certaines *formes menstruelles* de l'*herpès* et de l'*asthme*.

David et Scheuer ont employé récemment avec succès l'hormone folliculaire dans le traitement de la *morphinomanie*.

Une autre indication serait fournie par l'*hypersexualité* pathologique de l'homme ; l'hormone folliculaire

diminue les organes masculins comme inversement l'implantation testiculaire interrompt la grossesse. L'hormone sexuelle hétérologue est anticonceptionnelle.

Contrairement à divers auteurs qui ont observé un avortement par hémorragie inter-utéro-placentaire au début de la gestation chez les animaux, Fraenkel soutient que l'injection du liquide folliculaire n'interrompt pas la gestation. Aussi d'après cet auteur la grossesse ne constituerait pas une contre-indication à l'emploi de la folliculine, sauf les cas où il existe déjà un avortement habituel menaçant.

On peut se demander si l'*ostéomalacie* ne constitue pas une des principales contre-indications, car dans cet état il existe déjà une hyperovarie relative, l'ablation des ovaires favorisant la consolidation de l'ossification.

De même certaines maladies *cachectisantes*, des états d'épuisement, car dans ces cas, l'aménorrhée constitue plutôt une aide naturelle en épargnant une perte de sang supplémentaire.

9. — Diabète.

OBSERVATION LXI (de MM. Carnot, Terris et Caroli). — *Un cas de « diabète ovarien » résistant à l'insuline, très amélioré par la folliculine.* Mme B..., est âgée de 36 ans. Son diabète a commencé au mois de décembre 1926 et n'a pu être amélioré par le régime antidiabétique correctement suivi.

La malade est entrée à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, le 23 février 1928, adressée par un médecin traitant, le Dr Clair.

Elle présentait, à cette date, tous les signes d'un diabète sévère.

La glycosurie, malgré le régime, était aux environs de 100 grammes par vingt-quatre heures.

Les urines contenaient, par intermittence, de l'acétone et de l'acide diacétique.

La glycémie cependant n'avait jamais dépassé 2 grammes, mais l'amaigrissement, se chiffrant par une dizaine de kilogrammes et l'asthénie étaient, depuis deux mois surtout, progressifs. Il y avait, d'ailleurs, un état de sécheresse de la peau et de fonte musculaire symptomatique d'un état grave de dénutrition.

Cet état avait fait soumettre la malade au traitement insulinique sans résultat. Nous avions espéré, en changeant la marque du produit, obtenir un meilleur résultat. Mais nous devons dire que, dans son ensemble, la courbe de la glycosurie et celle de la glycémie ne furent que très peu influencées par notre traitement. Les injections biquotidiennes d'insuline (50 unités cliniques par jour) ont fréquemment provoqué des petits accidents d'hypoglycémie (tremblements, asthénie extrême), sans déterminer d'amélioration durable de la glycosurie ; l'acide diacétique disparut, l'acétone fut constatée pendant cette période à toutes les analyses et le poids de la malade ne se relevait que très lentement et très modérément.

C'est cet échec à peu près complet de l'insuline qui nous amena à approfondir l'observation de notre diabétique.

Nous pûmes préciser alors qu'avant les premiers symptômes de son affection la malade avait dès 1924, présenté des troubles de la menstruation (irrégularités, retards, diminution des règles), que les premiers signes de sa maladie avaient coïncidé avec une période d'aménorrhée.

D'ailleurs, elle se rappelait (et elle put retrouver des fiches confirmant ses souvenirs) que le taux de sa glycosurie était des plus variables, mais que ces variations étaient en corrélation avec les règles : —

Quelques jours avant la menstruation le sucre urinaire se chiffrait par une centaine de grammes pour retomber à 15 ou 20 grammes, dès l'apparition de celle-ci, à tel point que pour éviter le mauvais effet moral des résultats d'analyse trop élevée elle attendait la période menstruelle pour porter ses urines chez le pharmacien.

Même pendant les phases aménorrhéiques, sa courbe glycosurique accusait à la date présumée des règles, un important fléchissement, comme si l'action endocrine de l'ovaire était suffisante pour exercer son effet hypoglycémiant sans être capable de déclancher le flux menstruel.

Nous avons observé dans le service l'allure *cyclique œstrale*, de la glycosurie.

Une première dénivellation profonde, mais transitoire survint quelques jours après l'entrée de la malade dans le service, que nous avons eu d'abord la tendance d'attribuer à l'insuline.

Le 24 février, la glycosurie, de 100 grammes par 24 heures était tombée à 30 grammes ; elle était à 20 grammes le 26 février. Mais le régime et les injections d'insuline étant *invariables*, la glycosurie s'installait de nouveau autour de 100 grammes à partir du 28 février.

Vingt-huit jours après on note un nouvel effondrement de la courbe de la glycosurie et une baisse parallèle de la glycémie.

Le 22 mars, la glycosurie de 140 grammes, tombait autour de 30 grammes, pour remonter, à partir du 1^{er} avril, autour de 70 grammes, puis 100 grammes, par vingt-quatre heures.

La glycémie descendait de 1 gr. 70 à 1 gr. 56.

Nous devons ajouter que deux symptômes, en outre, inquiétaient notre malade :

1° Il y avait une *aménorrhée complète* ayant précédé de deux mois l'entrée de la malade à l'hôpital ;

2° A cette aménorrhée s'ajoutait un *point douloureux*, tantôt prédominant dans la fosse iliaque droite, tantôt dans la région lombaire. De nombreux examens cliniques et radiologiques nous avaient permis d'éliminer une lésion colitique, appendiculaire ou rénale surajoutée. L'examen gynécologique, pratiqué par M. Bergeret, montre que l'ovaire droit était bien le siège de la gêne douloureuse éprouvée par la malade.

Au toucher, il paraît de volume normal ; grosseur d'une amande, prolabé dans le cul-de-sac droit ; sa pression réveille la même douleur que ressent la malade au moment de ses crises avec les mêmes irradiations lombaires.

L'ovaire gauche est normal, non douloureux. Par ailleurs, on note une *rétroversion utérine*.

En raison de ces constatations nous avons soumis la malade à un traitement par la *folliculine*, sous la forme d'hormovarine titrée à 10 unités de folliculine par centimètre cube.

Nous avons commencé le 18 avril une série de six piqûres de 1 cmc. chacune faites tous les deux jours. Il en est résulté :

1° Une chute *rapide de la glycosurie* à partir de la seconde injection le 21 avril. Le taux du sucre urinaire atteignait par 24 heures 37 grammes, puis 18 grammes le 25 avril et 10 grammes le 30 avril.

2° Une chute *parallèle de la glycémie* qui passe de 1 gr. 98 le 18 avril à 1 gr. 24 le 25 avril.

3° Une suppression du *point douloureux ovarien* dont nous avons parlé.

4° Une *amélioration surprenante* de l'état général, à tel

point qu'au quatrième jour du traitement le malade voulut reprendre ses occupations et que nous devons la suivre en traitement externe. Le poids de la malade a augmenté en dix jours de 5 kilogrammes.

5° Le 27 avril enfin, les règles, *supprimées depuis trois mois, réapparaissent* ; elles durèrent quatre jours et furent d'abondance normale.

Dès la seconde injection de folliculine, nous avons dû diminuer les doses d'insuline (20 unités) et à la troisième interrompre complètement cette dernière médication. La dernière injection de cette première série d'hormovarine fut faite le 28 avril. Les règles, commencées le 27 avril, finirent le 30.

Dès le 2 mai, la glycosurie accusait une augmentation (33 grammes par 24 heures). Nous pûmes alors constater que, même dans la période intermenstruelle, la folliculine conservait son action.

Une injection faite le 3 mai faisait baisser le taux de sucre dans les urines à 9 grammes par 24 heures

Cette injection s'accompagne, d'ailleurs, d'une série de manifestations qui traduisent bien l'action hypoglycémiante du produit.

Dans la journée qui suit l'injection, la malade ne ressent plus le goût sucré dans la bouche dont elle se plaignait constamment (la salive, même recueillie après lavage soigneux de la bouche pour éviter la saccharification, par la ptyaline de débris d'amidon, s'était montrée réductrice de la liqueur de Fehling). Elle n'éprouva plus une faim excessive, ne se plaint à aucun moment de son point douloureux, et jouit d'un bien-être complet.

D'ailleurs, nous avons pu constater que les modifications de la glycémie étaient manifestes :

Le 10 mai, la glycémie, au matin à jeun, est de 1 gr. 87 ; dès une heure et demie après l'injection d'hormovarine, elle est de 1 gr. 49 ; l'effet doit, d'ailleurs, s'accentuer dans la journée, la malade ne ressentant un bien être complet qu'au cours de l'après-midi (nous n'avons malheureusement pu renouveler, jusqu'ici nos dosages dans la journée, la malade venant nous consulter du dehors).

Sans entrer dans les discussions que peut soulever ce cas clinique, nous avons voulu seulement montrer comment, chez notre malade, il semble y avoir une relation intime entre les troubles ovariens et le diabète ; comment, d'autre part, *la folliculine a produit sur la glycosurie et la glycémie l'effet que n'avait pas produit l'insuline.*

OBSERVATION LXII (Rathery et M. Rudolf).— Chret..., 19 ans, est diabétique depuis juin 1927, en réalité a présenté des signes de diabète depuis avril. Il s'agit d'un diabète consomp-tif grave qui a déjà provoqué trois accès de coma. Réglée à 11 ans, les règles devinrent irrégulières en janvier 1927, et disparurent en avril ; elles ne sont plus réapparues.

Elle présente une glycosurie de 40 grammes, acétone et acide diacétique 3 gr. 26 et acide β -oxybutyrique, 16 gr. 31.

On lui fait subir depuis cette époque un traitement insulini-que (120 unités par jour). La malade est devenue actuelle-ment obèse.

De plus, à trois périodes différentes, on lui injecte de la fol-liculine en même temps que l'insuline.

Première série : *avant*, insuline 6 cmc.

Glycémie.....	6 gr. 53
Glycosurie.....	89 gr.
Acétone et acide acétique....	1 gr. 31
Acide B. oxybutyrique.....	4 gr. 82

Après quatre jours de 1 cmc. de folliculine (1) + 6 cmc.
insuline :

Glycémie.....	5 gr. 58
Glycosurie.....	86 gr.
Acétone et acide acétique....	1 gr. 31
Acide β oxybutyrique.....	6 gr. 47

Deuxième série : *avant*, insuline : 6 cmc.

Glycémie.....	6 gr. 05
Glycosurie.....	81 gr.
Acétone acide diacétique.....	4 gr. 22
Acétique β oxybutyrique.....	7 gr. 46

Après cinq jours de 2 cmc. de folliculine et 6 cmc. d'insu-
line :

Glycémie.....	4 gr. 99
Glycosurie.....	74 gr.
Acétone acide diacétique.....	0 gr. 71
Acide B. oxybutyrique.....	2 gr. 25

Troisième série : *avant*, insuline : 6 cmc.

Glycémie.....	3 gr. 49
Glycosurie.....	47 gr.
Acétone acide acétique.....	0 gr. 42
Acide β -oxybutyrique.....	1 gr. 91

1. Il s'agira toujours dans ces expériences d'hormovarine titrée
à 10 unités par 1 cmc.

Après sept jours de folliculine + insuline : nous distinguons deux périodes.

Pendant trois jours on ne fait que 1 cmc. de folliculine.

La glycosurie baisse à 28.

Pendant quatre jours on injecte 2 cmc. de folliculine.

La glycosurie s'élève à 90 et les corps acétoniques s'élèvent (acétone et acide diacétique, 1 gr. 66, acide β -oxybutyrique 6 gr. 73).

La glycémie à la fin de cette période s'élève à 6 gr. 87.

OBSERVATION LXIII (Rathery et M. Rudolf). — [Klem..., âgée de 20 ans, est diabétique depuis décembre 1927. Elle fit une fausse couche en juillet dernier, resta alitée deux mois. Les règles reviennent en septembre, mais sont irrégulières, lorsque le diabète commence à apparaître avec des retards de cinq et six jours.

Elle présente à son entrée une glycosurie de 86 grammes et 3 gr. 41 d'acétone et d'acide diacétique, 29 grammes d'acide β -oxybutyrique. La glycémie est de 2 gr. 82.

On met la malade cinq jours à l'insuline (30 unités), les règles réapparaissent et on note au bout de ce temps une glycosurie de 51 grammes, 1 gr. 27 d'acétone et d'acide diacétique, 4 gr. 68 d'acide β -oxybutyrique. La glycémie s'élève à 3 gr. 41.

On pratique alors des injections de folliculine (1 cmc.) en même temps que l'insuline. Au bout de quatre jours, la glycosurie tombe à 17 grammes, les corps acétoniques et l'acide β -oxybutyrique disparaissent. On augmente la dose de folliculine (2 cmc.) pendant quatre jours, la glycosurie remonte à 45 gr., l'acétone et l'acide diacétique à 0 gr. 67, l'acide β -oxybutyrique à 3 gr. 6. La glycémie s'élève à 3 gr. 66.

Les auteurs font remarquer que la période des règles est

venue troubler l'examen, car on sait que c'est pendant la période de l'intermenstrum que l'insuline est la plus active.

OBSERVATION LXIV (Rathery et M. Rudolf). — Hanan..., 11 ans, diabète reconnu de juillet 1927. Elle présente un diabète consomptif léger, mais net. L'enfant n'est pas réglée, mais il s'agit d'une petite Orientale et on sait qu'à cet âge les règles s'installent habituellement précocement chez les sujets de cette race.

Le traitement avec 20 unités d'insuline donne une glycémie de 2 gr. 96, une glycosurie de 34 grammes, 0 gr. 10 d'acétone et d'acide diacétique, 0 gr. 21 d'acide β -oxybutyrique.

Après cinq jours de 1 cmc. de folliculine, la glycémie est de 3 gr. 98.

La glycosurie est de 58 grammes, pas d'acétone, ni d'acide diacétique, 0 gr. 62 d'acide β -oxybutyrique.

CONCLUSIONS. — Interprétant les résultats constatés par l'emploi de la folliculine chez leurs diabétiques Rathery et Rudolf concluent que la folliculine peut influencer chez le diabétique le métabolisme des hydrates de carbone.

Ces phénomènes sont assez complexes, le mécanisme n'apparaît pas simple.

L'état du fonctionnement ovarien semble intervenir ; chez les diabétiques après la ménopause, l'effet de la folliculine semble sans effet de même que chez les enfants diabétiques non réglées. Par contre chez les femmes ayant été réglées, ou chez qui les règles d'abord normales ont disparu, la folliculine semble plus active.

Le dosage de la folliculine paraît jouer un rôle ; les fortes doses semblent produire un effet opposé à celui

obtenu avec des doses plus faibles. « Il paraît exister, écrivent Rathery et Rudolf, une dose optima de folliculine combinée avec une dose optima d'insuline. On pourrait penser qu'un certain équilibre entre ces deux hormones est nécessaire pour un fonctionnement normal du métabolisme des hydrates de carbone. »

10. — Sclérodermie et folliculine.

Harvier et Litchnitz ont eu l'occasion de traiter une jeune fille atteinte d'une sclérodermie à évolution progressive associée à des troubles menstruels, ayant résisté à un traitement thyro-hypophysaire et qui fut considérablement améliorée sinon guérie par des injections de folliculine. Nous rapporterons plus loin l'observation *in extenso*.

Ce cas démontre que dans la genèse de la sclérodermie on peut invoquer le rôle possible d'une défaillance ovarienne. On peut rappeler à ce propos les observations de Laignel-Lavastine, Coulaud et Largeau, de Pasteur Vallery-Radot, Hillemann et Chauveau-Lamotte, de Schwartz et de Matsué qui, dans leur cas de sclérodermie, avaient relevé des troubles d'origine ovarienne.

OBSERVATION LXV (P. Harvier et A. Litchnitz). — L. V..., 23 ans, entre le 9 mai 1928 (parfumeuse).

Depuis quinze jours, elle éprouve une gêne dans les mouvements de flexion et de rotation du cou. Elle a l'impression que sa peau est tendue, resserrée, trop étroite pour les tissus sous-jacents. Ces sensations se sont étendues progressivement du cou aux membres supérieurs et au thorax.

L'examen révèle l'existence d'un sclérome localisé ; aux joues (alors que le reste de la face est indemne), au cou, aux bras et aux avant-bras, au thorax, à la partie supérieure de l'abdomen, au dos jusqu'à l'épine de l'omoplate. La région sous-ombilicale et les membres inférieurs, par contre, sont indemnes.

Au niveau de ces différentes régions, les téguments ont une teinte pâle, un peu cireuse. La peau est lisse, tendue et ne peut être plissée ni mobilisée sur les plans sous-jacents. A la pression, pas de godet. A la palpation, sensation très nette d'infiltration du derme. Aucune modification de la température locale.

Les mouvements de flexion et de rotation du cou sont gênés et limités, de même que la flexion de l'avant-bras sur le bras, et la malade, de ce fait, présente une attitude quelque peu guindée.

En dehors de ces lésions cutanées, l'examen est négatif. Il n'y a pas de perturbation sensible de la sécrétion sudorale, peu de lésions des muqueuses. La température est normale, le pouls régulier à 80, la tension plutôt basse : 10-6. Diurèse et urines normales. Pas de signes de syphilis, ni d'hérédosyphilis. Bordet-Wassermann négatif. Aucun antécédent héréditaire digne d'être noté.

Dans les antécédents personnels, on note à douze ans une néphrite d'origine indéterminée, avec gros œdèmes et albuminurie pendant trois semaines. Mais, après un an de régime, toute la néphrite avait disparu. A 23 ans, quatre mois avant le début de la maladie actuelle, la malade a souffert d'une angine pendant dix jours, sans que l'albuminurie ait reparu.

Il n'existe aucun signe clinique d'affection endocrinienne. Le corps thyroïde est de volume normal. La menstruation a toujours été régulière depuis l'âge de douze ans ; sauf l'an

dernier en août 1927, où survient un retard de dix jours à la suite d'un bain de mer pris la veille des règles. La malade a eu ses dernières règles le 1^{er} mai 1928 d'abondance et de durée normales (quatre jours).

Du 9 au 17 mai, la malade reste alitée, sans traitement. Le métabolisme basal, pratiqué le 13 mai, est augmenté de 38 %. Un nouvel examen confirme l'absence clinique de tout signe d'hyperthyroïdie. Pendant cette première période d'observation, on ne note pas de modifications de l'état local. Cependant la malade déclare que la sensation de tension et de constriction et que la gêne des mouvements s'accusent.

Du 17 mai au 19 mai on pratique chaque jour une injection sous-cutanée de 0,10 d'acétylcholine. Nous n'observons aucune modification des signes physiques et fonctionnels.

Une nouvelle mesure de la chaleur basale est pratiquée le 26 mai, à l'Hôtel-Dieu par notre collègue et ami de H. Bénard. Elle montre une augmentation du métabolisme basal de 28 %.

Du 1^{er} au 10 juin, on pratique, chaque jour, une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube d'extrait total d'hypophyse Choay. Aucun résultat appréciable.

Du 12 juin au 5 juillet, la malade est mise au traitement thyroïdien : 0 gr. 05 par jour du 12 au 20 ; suspension du traitement du 21 au 25 ; 0 gr. 10 par jour du 26 au 5 juillet. L'état reste inchangé.

Dans l'intervalle, survient un retard de règles d'une quinzaine de jours. Les règles que la malade attendait à la fin de mai, n'apparaissent que le 17 juin et sont peu abondantes. Elles durent deux jours au lieu de quatre.

Le 5 juillet, en raison de l'échec des différentes opothérapies et de l'existence d'une légère déficience ovarienne, nous instituons, à tout hasard, un traitement par la folliculine (une

injection d'une ampoule d'hormovarine Byla tous les deux jours).

Retour des règles le 15 juillet : durée trois jours ; règles encore peu abondantes.

Le 18 juillet, la malade a reçu 7 injections de folliculine. Elle se trouve très améliorée. La gêne est moindre, la peau est moins tendue au niveau du cou et des bras. Les mouvements sont devenus plus souples. Nous vérifions et constatons-nous-mêmes cette amélioration. Il ne subsiste plus, en effet, qu'une légère induration à la face antérieure du cou, au niveau des épaules et à la partie supérieure des bras. Les autres parties du tégument primitivement atteintes se sont manifestement assouplies.

Nous ne révoyons la malade que le 27 septembre 1928.

Depuis le 5 juillet elle a reçu 30 injections d'hormovarine. Les menstruations ont été régulières, mais d'inégale durée : règles le 12 août (durée trois jours) et le 13 septembre (un jour). Les signes de sclérodermie ont à peu près disparu : il persiste seulement un peu d'épaississement des téguments au niveau de la nuque et une gêne très légère dans les mouvements de flexion du cou.

Une 3^e mesure de métabolisme basal, pratiquée le 5 octobre par H. Bénard, montre encore une augmentation de + 26 %.

CHAPITRE V

RÉSULTATS NÉGATIFS

Si la folliculine dans la plupart des troubles menstruels donne des effets positifs, il y a des cas qui se montrent réfractaires étant donné bien entendu qu'on se sert du même produit, ayant toujours présenté la même activité.

Nous avons déjà analysé la raison des échecs de la stérilité, des facteurs n'ayant rien à voir avec un trouble sécréteur ovarien pouvant intervenir.

Les aménorrhées primitives réagissent rarement et l'échec est souvent accompagné de troubles du métabolisme ; par contre, il est rare de rencontrer des insuccès dans le traitement à la folliculine de la ménopause artificielle et chirurgicale ; disparition des bouffées de chaleur, de vertiges et d'autres symptômes généraux avec retour rapide de la menstruation.

Les hypoplasies utérines ne peuvent donner de résultat quand l'état pathologique est très avancé, la muqueuse très atrophiée, seuls les caractères sexuels secondaires pourraient réagir (Zondek).

CONCLUSIONS

1. L'hormone folliculaire ou folliculine est le principe actif de la sécrétion interne de l'ovaire.

2. Dans la *ménopause naturelle*, nous avons remarqué les effets heureux de la folliculine par retour des règles et disparition des symptômes nerveux, douloureux et congestifs.

3. Dans la *ménopause artificielle* avec hystérectomie totale et ovariectomie nous avons noté la cessation des phénomènes congestifs et nerveux ; dans l'ovariectomie double dans certains cas on a obtenu en outre un certain flux menstruel à la suite des injections de folliculine.

4. Dans l'*aménorrhée*, la folliculine en général fait réapparaître le flux menstruel, qui devient normal en durée et en quantité et indolore. On note la disparition des troubles subjectifs, bouffées de chaleur, rougeurs de la face, vertiges, nausées, tremblements, nervosité, anxiété. La folliculine s'est montrée efficace dans 17 cas sur les 21 recueillis, faisant réapparaître les règles normales. Quatre cas se sont montrés rebelles à tout traitement.

Alors que les extraits ovariens, quand ils se montrent

actifs, ramènent un flux menstruel noirâtre et visqueux, peu abondant, la folliculine fait réapparaître des règles plus abondantes, plus prolongées en durée et de coloration normale.

5. Dans la *dysménorrhée* les résultats que nous avons pu relever indiquent l'influence favorable de l'extrait folliculaire sur les symptômes douloureux.

6. Il a été démontré que le placenta contient l'hormone folliculaire, des résultats cliniques favorables semblent confirmer l'identité de l'hormone folliculaire ovarienne et placentaire.

7. La *stérilité* dont les causes sont les plus diverses peut être influencée par la folliculine dans :

a) les cas d'hypodéveloppement du tractus génital (infantilisme) ou dans

b) les cas d'hypofonctionnement ovarien de cause endocrinienne.

Dans certains de nos cas les échecs sont probablement dus à une hypoplasie utérine trop avancée.

8. Parmi les indications nouvelles, des publications récentes démontrent que l'emploi de la folliculine peut s'étendre à un domaine beaucoup plus vaste : *sclérose utérine, migraine menstruelle, troubles nerveux* d'origine ovarienne ; certaines formes de *diabète* et de *sclérodermie*.

9. Dans certaines formes de *diabète* greffé sur une insuffisance ovarienne réagissant faiblement à l'insu-

line, la folliculine seule ou associée à cette dernière agit sur la glycémie et la glycosurie d'une manière plus active que l'insuline toute seule.

10. Dans la *sclérodémie* on a pu relever le rôle possible d'une défaillance ovarienne dans la genèse de cette maladie ; l'observation du cas que nous rapportons traitée et guérie par la folliculine, confirme cette conception nouvelle

Vu : le Président de la thèse,
J.-L. FAURE.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Allen (E.) et Doisy (E. A.).

An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction, partial purification and action on test animals.

(Journ. Am. Med. Ass., 1923, LXXXI, 819-821).

Allen (E.) and Doisy (E. A.).

The induction of a sexually mature condition in immature females by injection of the ovarian follicular hormone.

(Am. Journ. Physiol., 1924, LXIX, p. 577-588).

Aschner (B.).

Zeitschr. f. Biochem, 1914, t. 15, p. 493.

Brouha (L.).

Contribution à l'étude expérimentale de la placentation. Réactions déciduales de la muqueuse utérine et leurs rapports avec la sécrétion interne de l'ovaire.

(Liège Médical, 2 septembre 1928, n° 36, p. 3-11).

Brouha (L.) et Simonnet (H.).

Effets de l'injection d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles impubères.

(C. R. Soc. Biol., 1925, XCIII, 489).

Brouha (L.) et Simonnet (H.).

- Effets de l'injection d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles pubères.
(C. R. Soc. Biol., 1925, XCIII, 557).
- Recherches expérimentales sur le liquide folliculaire (Bruxelles Médical, 1926, VI, 1854, 862).
- Recherches expérimentales sur la spécificité organique de la folliculine.
(C. R. Soc. Biol., 1926, XCV, 540).
- Quelques faits expérimentaux et cliniques concernant l'hormone folliculaire.
(Presse Médicale, 25 déc. 1926, 1619).
- Recherches expérimentales sur la régulation hormonale de la contractilité utérine.
(Arch. intern. Physiol., 1927, 94, 120).

Carnot, Terris et Caroli.

- Un cas de « diabète ovarien » résistant à l'insuline, très amélioré par la folliculine.
(Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 17 mai 1928, 52, 738-740).

Champy (Ch.).

Sexualité et hormones. Paris, Doin et Cie, 1924.

Cotte (G.) et Pallol (G.).

- Hormones ovariennes et ovarite scléro-kystique.
(C. R. Soc. de Biol., 8 juin 1928, 99, 74, 75).
- Influence du liquide folliculaire provenant d'une morphinomane sur la réaction vaginale du rat.
(C. R. Soc. de Biol., 18 mai 1928, t. 98, 1336, 1337).

Courrier (R.).

Le cycle sexuel chez la femelle des mammifères, étude de la phase folliculaire.
(Arch. de Biol., 1924, XXXIV, 309-477).

Courrier (R.).

- Rut expérimental chez la femelle castrée et chez la femelle impubère.
(C. R. Soc. Biol., 1924, X C. 453).
- Nouvelles recherches sur la folliculine ovarienne.
(C. R. Acad. de Sc., 1927, CLXXVIII, 2193).
- Sur l'action quantitative de l'hormone folliculaire.
(C. R. Acad. d. Sc., 1926, CLXXX, 1492).

David et Scheuer.

Cité par Fraenkel.

Dickinson et Cary.

Journ. Amer. Med. Ass., 1927, LXXXVIII, 1.

Dohrn (M.) und Faure (W.).

Über die Ausscheidung der weiblichen Sexualhormons.

(Klin. Woch., 13 mai 1928, t. 7, p. 943).

Doisy (E. A.) Ralls (J. O.) Allen (E.) and Johnston (C. G.).

The extraction and some properties of an ovarian hormone.

(Journ. Biol. Chem., 1924, LXI, 711, 727).

Doisy (E. A.) Ralls (J. O.) et Jordan (C. N.).

Some chemical and physiological properties of the hormone of the liquor folliculi.

(Endocrinology, 1926, X, 273-285).

Fels et Reprich.

Cité in Fraenkel.

Firestone (F.).

Estrogen, a new hormone : its clinical use, with case reports.

(Endocrinology, mai-avril 1928, pp. 151-157).

Flesch (M.).

Die biologische Bedeutung der brunsterregenden
ovarialhormon.

(Munch. und. Woch., 22 juin 1928, pp. 1074-1076).

Fraenkel (L.).

Sexual hormon und Endokrinerkrankheiten.

(Munch. und. Woch., 4 mai 1928, t. 75, pp. 780-785).

Frank (R. T.).

The ovary and the endocrinologist.

(Journ. Am. Med. Ass., 1922, LXXVIII, 181-185).

Frank (R. T.), Bonham (G. D.) et Gustavson (R. G.).

A new method of asseying the potency of the
female sex hormone based upon its effect on the
spontaneous contraction of the uterus of the white
rat.

(Am. Journ. Physiol., 1925, LXXIV, 395-399).

Franck (R. T.) and Goldberger (M. A.).

The female sex hormone. Its occurrence in the cir-
culating and menstrual blood of the human female.

(Journ. Am. Med. Ass., 1926, LXXXVI, pp. 1086-
1087).

Halpérine (M.).

Contribution à l'étude de l'extrait folliculaire dans
les troubles ovariens. Thèse Paris, 1928.

Hannau (J. A.).

Observations on the oral administration of the
oestrus producing antacid.

(Endocrinol., XII, 193-198, 1928).

Harvier et Lichtnitz.

Traitement par la folliculine d'un cas de scléro-
dermie.

(Paris Médical, 1^{er} déc. 1928, 483-485).

Heape (W.).

The sexual season of mammals and the relation of the proestrus to the menstruation.

(Quart. Journ. Microscop. Sc., 1900, XLIV, 1-70).

Heinlen (H.).

Voir Steinach.

Herrmann (L.).

Ueber eine wirksame Substanz im Eierstocke und in der Plazenta.

(Monatsch. f. Geburtsh. u. Gyn., 1915, VLI, p. 1-50).

Hirsch (H.).

Die Schwankungen der Sexualhormongehaltes im Blute der Frau.

(Arch. f. Gynäk., 1928, t. 133, p. 173-185).

Hirst. (J.-C.).

The clinical use of ovarian follicular hormone with special reference to functional sterility.

(Am. J. Obst. et Gynec., 1928, t. XV, p. 487).

Lacassagne.

In Cotte et Pallot, l. c.

Laqueur, Hart (P. C.) und de Jongh.

Ovarial Hormon und Metabolism.

(Deutsch. med. Woch., 1926, LII, 1331).

Laqueur and de Jongh.

A female (sexual) hormone.

(Jour. Am. Med. Ass., 20 oct. 1928, pp. 1169-1172).

Loeb (L.).

On the graded relation between the intensity of hormone action and the character of the recipient tissue.

(Endocrinology, mars-avril 1928, pp. 161-177).

Loeb (L.) and Kountz (W. B.).

The effect of injection of follicular extract on the sex organs in guinea pig and interaction between follicular substances and substances given off by corpus luteum.

(Am. J. Physiol., 1928, t. 84, p. 285-306).

Long (J. A.) and Evans (H. M.).

The œstrus cycle in the rat and its associated phenomena.

(Memoirs of the University of California, 1922, VI, 1-148).

Macomber (D.).

Journ. Am. Med. Ass., 1927, t. LXXXVII, 6.

Matsiu (S.).

Mitteilung. a. d. med. Fak. d. Kaiser. Univ. z. Tokyo, t. XXXI, n° 1, avril 1924.

Meaker.

A working classification of the causes of sterility
(Journ. Am. Med. Ass., 14 janv. 1928, p. 111-113).

Novak (E.).

Present status of ovarian therapy.

(Jour. Am. Med. Ass., sept. 1928, t. 91, p. 607-613).

Oslund (R. M.).

Experiments with follicular and placental extracts.

(Amer. Journ. of Physiol., 1928, t. 85, p. 398).

Parkes (A. S.) and Bellerby (C. W.).

Studies on the internal secretion in the ovary.

(Journ. Physiol., 1926, t. LXI, p. 562-575).

Pasteur, Valéry-Radot, Hillemand et Chauveau-Lamotte.

Bull. et Mém. Soc. méd. hôp., 25 juin 1926.

Petit-Dutailis (P.).

Troubles fonctionnels et dystrophies à l'état chronique en gynécologie. Paris, 1928. Doin et Cie, 464 p.

Pugh and Lothe.

In Cotte et Pullot, l. c.

Rathery (Fr.).

Cours de Pathologie expérimentale « Ovaire »
(Edit. Commerce des Idées, 1928-29, 2 fasc.).

Rathéry et Rudolf (M.).

Folliculine, insuline et diabète.

(B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 17 mai 1928,
t. 52, p. 741-746).

Rathery (F.), Kourilsky (R.) et Mlle S. Gibert.

L'action de l'hormone ovarienne sur la glycémie du chien normal.

(Soc. de biol., 7 juill. 1928).

— Action de la folliculine sur la glycémie des chiennes ovariectomisées.

(C. r. Soc. de biol., 21 juill. 1928).

Rathéry (F.), Kourilsky (R.) et Laurent (Y.).

Insuline, folliculine et glycémie chez le chien normal.

(Acad. d. Sc., 23 juill. 1928).

— Sur l'action de l'injection simultanée de folliculine et d'insuline chez la chienne ovariectomisée.

(Acad. d. Sc., 3 sept. 1928).

Reiss (M.).

Brunstbeeinflussung und Cholesterinämie.

(Klin. Woch., 29 avril 1928, t. 7, p. 849).

Schwartz (P.).

Schweiz. med. Woch., 20 mai 1926, n° 11, t. LVI.

Simonnet (H.).

Contribution à l'étude de la sécrétion interne de l'ovaire. Les propriétés du liquide folliculaire.
(Ann. Physiol., 1927, n^{os} 4 et 5).

Sippel.

Cité par Fraenkel.

Smith (M. G.).

Bull. John Hopkins Hosp., 1927, t. 41, p. 62.

Steinach (E.); Heinlein (H.) und Wiesner (B. P.).

Anslösung der Sexualzyklus.
(Pflüger's Arch. f. Physiol., 1925, CCX, 598-611).

Stockard (C. R.) and Papanicolaou (G. N.).

The existence of a typical oestrous cycle in the guinea pig with a study of its histological and physiological changes.
(Am. Journ. Anat., 1917, XXII, 225-285).

Truffi (G.).

L'azione del liquido follicolare e la secrezione interna dell'ovario.
(Bull. Soc. med. Chir. di Pavia, 1926, fasc. 6).

Vignes (H.).

Physiologie obstétricale normale et pathologique.
Paris, Masson, 1923, pp. 183-184.

Vintemberger (P.).

Action des injections de liquide folliculaire sur la glande mammaire.
(Arch. de biol., 1920, XXXV, 125-154).

Zondek (B.).

Das Ovarialhormon und seine klinische Anwendung.
(Klin. Woch., 1926, n^o 17, pp. 1218-1229).

Zondek (B.) und Ascheim (S.).

Experimentelle Untersuchungen über die Funktion
und das Hormone des ovarium

(Klin. Woch., 1925, IV, 1388-1390 ; Arch. f. Gynäk.,
1925, t. CXXVIII, 250-292).

— Zur Funktion des ovarium.

(Klin. Woch. 1926, 400, 404).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Avant-Propos</i>	9
 I. — <i>Aperçu physiologique sur la folliculine</i>	11
<i>a) Effets sur le cycle sexuel</i>	12
<i>b) Effet spécifique de l'hormone sur les divers segments du tractus génital</i>	16
<i>c) Effet de la folliculine sur la contraction utérine</i> ...	17
<i>d) Effet de la folliculine sur la glycémie</i>	18
 II. — <i>Répartition de la folliculine dans l'organisme</i>	21
<i>a) Sang</i>	21
<i>b) Placenta</i>	23
 III. — <i>Emploi de la folliculine en clinique</i>	25
<i>Indications de la folliculine</i>	25
1. <i>Ménopause artificielle</i>	26
2. <i>Ménopause naturelle</i>	29
3. <i>Aménorrhée</i>	30
4. <i>Sclérose utérine</i>	45
5. <i>Migraine menstruelle</i>	47
6. <i>Troubles nerveux d'origine menstruelle</i>	47
7. <i>Dysménorrhée</i>	49
8. <i>Stérité</i>	51

IV. — <i>Nouvelles indications de la folliculine</i>	65
1. Diabète.....	67
2. Sclérodermie.....	76
V. — <i>Résultats négatifs</i>	80
VI. — <i>Conclusions</i>	81
VII. — <i>Bibliographie</i>	85

